

MESOTHELIOMES PLEURAUX

Étude critique des éléments du diagnostic avec référence
particulière aux examens biochimiques du liquide d'épanchement
à propos de 11 observations

THÈSE

pour le DOCTORAT D'ÉTAT en MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en FÉVRIER 1974

par

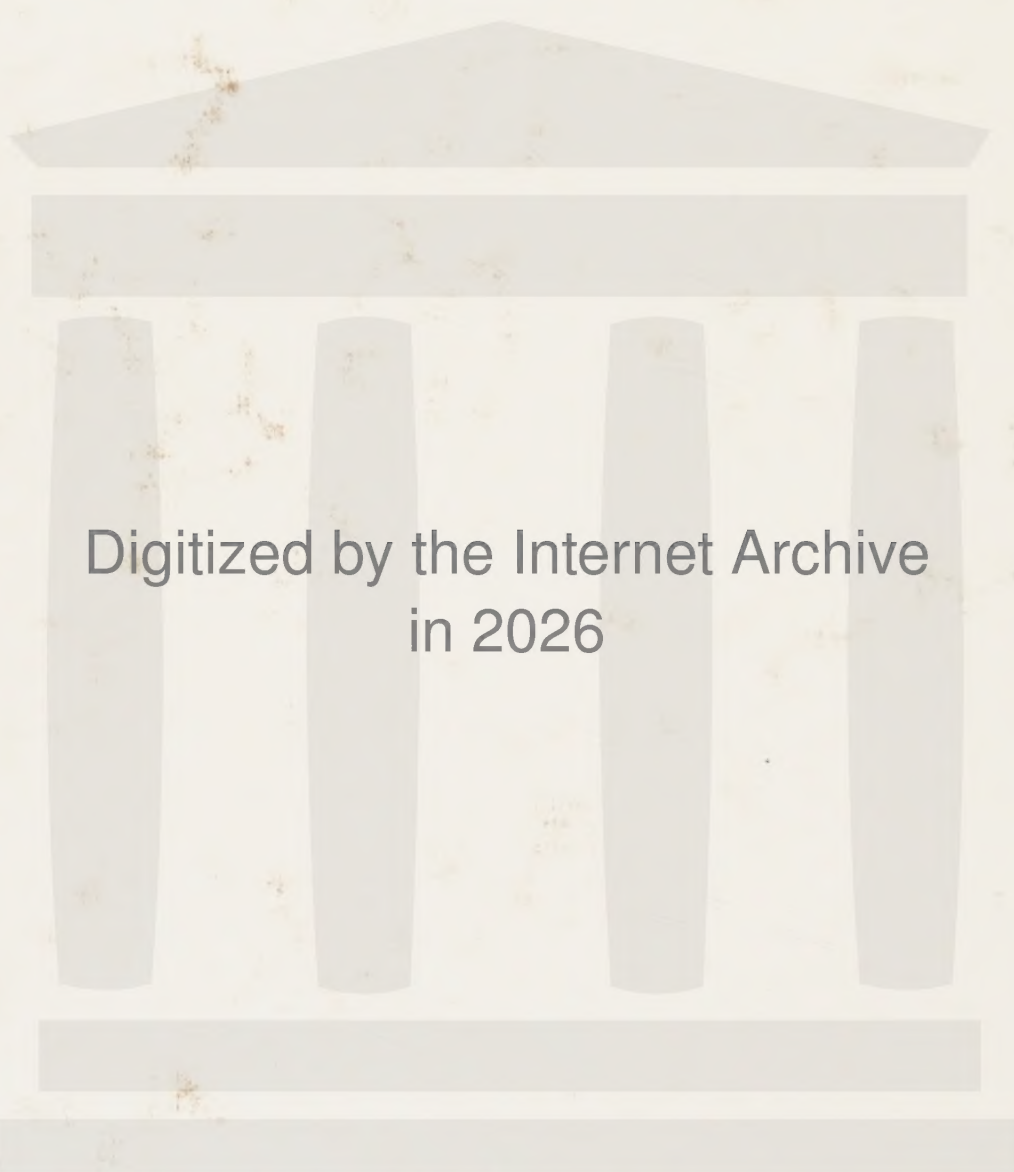
Monsieur Dominique LHOPITEAU

JURY

Président : MM. J. MIGUÈRES

Assesseur: H. BOUISSOU
» P. VALDIGUIER
» A. JOVER

Suppléant: J.-L. ALBARÈDE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546616_0041

MESOTHELIOMES PLEURAUX

Étude critique des éléments du diagnostic avec référence
particulière aux examens biochimiques du liquide d'épanchement
à propos de 11 observations

THÈSE

pour le DOCTORAT D'ÉTAT en MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en FÉVRIER 1974

par

Monsieur Dominique LHOPITEAU

JURY

Président : MM. J. MIGUÈRES

Assesseur: H. BOUISSOU
» P. VALDIGUIER
» A. JOVER

Suppléant : J.-L. ALBARÈDE

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales
Toulouse-Purpan M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales
Toulouse-Ranqueil M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. RIIGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. ROUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Ranqueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POUIHES	Ranqueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Ranqueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Ranqueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Ranqueil
Cliniques des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puericulture	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Ranqueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Ranqueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Ranqueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Ranqueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Ranqueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUD	Purpan
Clinique de Pneumo-phisiologie	M. DELAIDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Ranqueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Ranqueil
Biophysique Médicale A	M. ALVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Ranqueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CAZEL	Ranqueil
Biologie Médicale	M. VALDIGUIER	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Ranqueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Ranqueil
Histologie	M. BIMS	Ranqueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DIUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMRRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISETT	Ranqueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Ranqueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Ranqueil
Biologie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Ranqueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Ranqueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Ranqueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phisiologie	M. MIGUERES	Ranqueil
Médecine Interne	M. LE TAILLEC	Ranqueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan
Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil

Hépto-Gastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA G.	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phthisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Psychiatrie	M. MORON P.	Rangueil
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale,	M. SALVADOR M.	Purpan
Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 17.10.1973

A MA FEMME avec tout mon amour

A MON FILS

A MES PARENTS en témoignage de mon affection et de ma reconnaissance

A MES BEAUX PARENTS

A MES FRERES ET SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur J. MIGUERES

Professeur de Pneumo-Phtisiologie à l'U.E.R. des Sciences Médicales
de Rangueil - TOULOUSE
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la légion d'honneur

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son service et
de nous confier ce travail.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre reconnaissance
respectueuse.

A Monsieur le Professeur J.-L. ALBAREDE

Maître de Conférences Agrégé de Pneumo-Phtisiologie à l'U.E.R.
de Purpan - TOULOUSE
Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions d'accepter de siéger à notre jury de thèse

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur H. BOUISSOU

Professeur d'Anatomie-Pathologie à l'U.E.R. des Sciences Médicales
de Rangueil - TOULOUSE
Médecin biologiste des Hôpitaux

Monsieur le Professeur P. VALDIGUIE

Professeur de Biochimie Médicale à l'U.E.R. des Sciences Médicales
de Rangueil - TOULOUSE
Médecin des Hôpitaux

Nous les remercions du grand honneur qu'ils nous font en
acceptant de juger notre thèse

Monsieur le Professeur A. JOVER

Maître de Conférences Agrégé de Pneumo-Phtisiologie à l'U.E.R. des
Sciences Médicales de Rangueil - TOULOUSE
Médecin des Hôpitaux

Il nous a dirigé tout au long de notre travail. Son aide
et ses conseils nous ont été précieux.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous témoigne et
sommes particulièrement heureux de l'avoir pour juge.

P L A N

I N T R O D U C T I O N

- I N T R O D U C T I O N
- H I S T O R I Q U E

P L A T E F O R M E D ' E T U D E - M E T H O D O L O G I E

O B S E R V A T I O N S

T A B L E A U X S Y N T H E T I Q U E S D E S O B S E R V A T I O N S

E T U D E D E S E L E M E N T S D U D I A G N O S T I C

I - É L É M E N T S C L I N I Q U E S

- A) F R É Q U E N C E
- B) C O N D I T I O N S É T I O L O G I Q U E S
- C) S I G N E S D ' A P P E L
- D) A S P E C T S C L I N I Q U E S

II - É L É M E N T S P A R A C L I N I Q U E S

- A) B I O L O G I E
- B) A N A T O M O P A T H O L O G I E
- C) E X A M E N S M O R P H O L O G I Q U E S
- D) L I Q U I D E P L E U R A L
- E) A C I D E H Y A L U R O N I Q U E

III - É V O L U T I O N E T T R A I T E M E N T

C O N C L U S I O N G E N E R A L E

I N T R O D U C T I O N

Les mésothéliomes pleuraux malins diffus sont des tumeurs malignes nées aux dépens de la plèvre. Leur pronostic est redoutable et les difficultés du diagnostic, notamment histologique, bien connues.

D'importants travaux récents d'ordre ultra-microscopique, histochimiques, biochimiques ont tenté d'affiner et de parfaire les conditions du diagnostic de ces tumeurs.

La caractérisation histochimique de muco-substances acides sur les prélèvements tissulaires, leur recherche et leur dosage dans le liquide pleural ont suscité l'espoir d'un diagnostic très sûr (39, 40). Les nombreux travaux réalisés à ce sujet témoignent de l'intérêt porté à cette méthode.

Il nous a paru intéressant d'apprécier la spécificité de ce test diagnostique au travers de cette étude de 11 cas de mésothéliomes pleuraux dont 7 ont fait l'objet de dosage ou de recherche de l'acide hyaluronique. Nous rapportons parallèlement les résultats de 12 dosages d'acide hyaluronique réalisés dans des cas de pleurésies d'autres étiologies.

HISTORIQUE

C'est en 1852 que WIDAL signale pour la première fois l'existence d'une tumeur pleurale primitive. HISS, en 1865, groupe sous le nom d'endothélium l'ensemble des cellules tapissant les séreuses, les synoviales et les vaisseaux. La première description histologique de tumeur pleurale primitive est due à WAGNER, en 1870 et EPPINGER, après les travaux de HISS décrit sous le nom d'endothéliome des tumeurs sarcomateuses pseudo-carcinomateuses en 1876. C'est à MAXIMOV (1927) qu'est due la distinction entre cellules mésothéliales, recouvrant les séreuses et les synoviales, et les cellules endothéliales formant la couche la plus interne des vaisseaux.

En 1931, KLEMPERER et RABIN (2) précisent l'origine mésothéliale des tumeurs diffuses, comportant simultanément en leur sein des différenciations conjonctives et épithéliales. Les tumeurs mésenchymateuses monomorphes trouvent leur origine, selon ces auteurs, dans les couches sous mésothéliales de la plèvre.

Cependant l'existence même de ces tumeurs est mise en doute, notamment par WILLIS (1) en 1938 qui ne voit en elles que des métastases de cancers primitifs ignorés.

MEYER et CHAFFEE(6), en 1940, font la découverte de l'acide hyaluronique dans le liquide d'épanchement recueilli au cours de l'évolution d'un mésothélium pleuropéritonéal.

Les travaux de STOUT et MURRAY (3), en 1942, élargissaient les conclusions de KLEMPERER et RABIN. La culture de fragments de tumeur mésenchymateuse permet d'obtenir des cellules à caractère mésothélial. Ceci leur permet d'affirmer que des tumeurs d'aspect mésenchymateux peuvent être histogénétiquement d'authentiques mésothéliomes.

En 1953, WEISS (16) signale la responsabilité de l'asbestose à l'origine de mésothéliomes pleuraux.

EVENS et SORS (4), reprenant la description de la plèvre établie par POLICARD, affirment l'origine obligatoirement mésothéliale des tumeurs diffuses de la plèvre associant à des degrés divers les différenciations conjonctives, adénoïdes et endoépithéliales. Pour ces auteurs, les autres couches de la plèvre ne peuvent être que très exceptionnellement à l'origine de tumeurs diffuses.

HARINGTON (37) propose la technique de dosage de l'acide hyaluronique dite du "caillot mucineux" en 1963 et les auteurs lillois HAVEZ, TACQUET (36) mettent au point une méthode de dosage sensible et spécifique de l'acide hyaluronique en 1967.

Les techniques histochimiques de caractérisation de l'acide hyaluronique établies initialement par WAGNER, MUNDAY et HARINGTON en 1962 (41) sont améliorées par JAGUEUX, PIERRON et COSSET (42) en 1972.

--:--:--

PLATEFORME D'ETUDE - METHODOLOGIE

La matière de cette étude est fournie par 11 observations de mésothéliome pleural malin recueillies dans le Service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur MIGUERES, Hôpital Purpan à TOULOUSE. Ces 11 cas représentent l'ensemble des mésothéliomes pleuraux diagnostiqués dans ce Service de 1966 à 1971.

Le diagnostic a été porté pour chaque cas sur la conjonction des données cliniques, radiologiques, évolutives et sur des critères histologiques. Le diagnostic a été confirmé 3 fois par un contrôle autopsique, 2 fois par exploration chirurgicale de la plèvre, 4 fois par biopsie chirurgicale pariétale, 3 fois par laparoscopie biopsique.

Tous les patients, sauf deux, ont fait l'objet d'examens biochimiques du liquide pleural approfondis et répétés. La recherche d'acide hyaluronique a été effectuée sur le liquide pleural pour six d'entre eux, à deux reprises pour deux d'entre eux et sur les tissus de biopsie pour un cas. Elle n'a pas été pratiquée dans les quatre autres observations.

Parallèlement, le dosage de l'acide hyaluronique a été réalisé sur différents liquides de pleurésies d'autres origines et les résultats sont rapportés au chapitre traitant de la biochimie du liquide pleural.

Un premier chapitre rapporte les 11 observations qui sont résumées par des tableaux synthétiques.

Un second chapitre évoque les différents éléments du diagnostic, d'abord cliniques, puis paracliniques. Nous insisterons particulièrement sur l'étude biochimique du liquide pleural et notamment sur le dosage de l'acide hyaluronique.

-:-:-

CHAPITRE I

-:-:-

-:-:-

O B S E R V A T I O N S

-:-:-

OBSERVATION 1

Monsieur R.E, âgé de 48 ans, carrossier, a travaillé dans une usine de garnitures de freins et à l'arsenal de Bizerte, en contact avec l'amiante.

Antécédents

Il ne présente pas d'antécédents respiratoires, mais la radiographie pulmonaire révèle des adénopathies médiastinales calcifiées.

Histoire de la maladie

A la fin du mois de juin 1966 apparaît, au cours d'un épisode fébrile, un point de côté gauche persistant et rebelle à toute thérapeutique. En deux mois, un épanchement de la base gauche s'installe et s'aggrave en dépit des traitements successifs auxquels est soumis le malade.

L'aggravation de l'état général et une dyspnée importante, l'existence d'un épanchement hémorragique intarissable le font hospitaliser dans le Service à la fin du mois d'octobre 1966.

Examen à l'entrée

Monsieur R.E est anorexique, asthénique et il présente un état insomniacue prononcé accompagné de sueurs nocturnes. Il a maigri de 7 Kg en un mois, mais son état général semble au total peu altéré.

Les signes fonctionnels sont dominés par la dyspnée continue et un point de côté de l'hémithorax gauche exacerbé à la toux.

Sur le plan pleuro-pulmonaire, l'examen physique révèle un syndrome d'épanchement pleural de la moitié inférieure de l'hémithorax gauche.

L'examen cardio-vasculaire note un déplacement de la pointe du coeur d'un travers de main vers la droite, un rythme cardiaque à 110/mn et une T.A. de 12/9.

Examens complémentaires

- VS : 5 mn 35 mn
- FN : 5 850 000 GR - 10 700 GR
- Cuti-réaction : (+)

.../

- Recherches de BK dans les expectorations : (-) à l'examen direct et en culture.

De multiples ponctions pleurales retirent un liquide hémorragique qui se reproduit rapidement. La formule cytologique compte, à côté de nombreuses hématies, 176 éléments nucléés dont 66 % de lymphocytes, 21 % de polynucléaires et 13 % de cellules épithéliales. Il n'est pas retrouvé de cellules néoplasiques. Le test de fluorescence s'avère positif.

La composition biochimique du liquide pleural est la suivante :

- . Rivalta : + +
- . Glucose : 0,5 g/l
- . Protéine totales : 38 g/l
- . Albumine : 40 %
- . Alpha 1G : 10 %
- . Alpha 2G : 14 %
- . Bêta G : 14 %
- . Gamma G : 22 %
- . SA/SG : 1,5

La recherche d'acide hyaluronique est pratiquée sur un prélèvement alors que le traitement antimitotique est institué depuis 45 jours. Il n'est retrouvé que des traces.

L'ensemble des autres examens biochimiques ne révèle aucune variation pathologique.

Les radiotomographies révèlent, à droite, la présence de calcifications ganglionnaires para-trachéales. A gauche, le poumon est à deux travers de doigt de la paroi. Des images opaques se développent aux dépens de la plèvre pariétale, évoquant un bourgeonnement intra-pleural.

La biopsie pleurale, pratiquée au mois de décembre, porte sur un fragment de bourgeon épithéliomateux végétant à la surface de la séreuse. Les cellules sont de type pavimenteux.

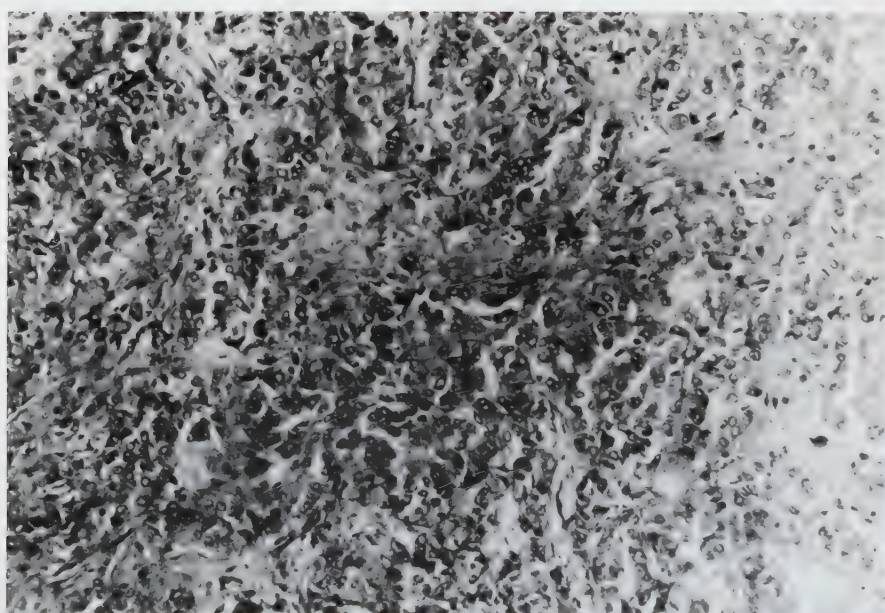
De nombreux examens pratiqués à la recherche d'un néoplasme primitif restent négatifs, notamment un TGD, un lavement baryté et une UIV.

L'évolution voit l'état du malade s'aggraver en dépit d'un traitement

.../

antimitotique institué par voie générale et locale (CARYOLYSINE intra-pleurale) avec adjonction de corticoïdes. Il existe alors une hyperthermie oscillant autour de 38° G. L'amaigrissement rapide, l'anorexie presque totale et l'extension rapide des bourgeons pleuraux sur le plan radiologique amènent le décès de Monsieur R.E à la mi-février 1967, soit huit mois après l'épisode initial, quatre après le début de l'hospitalisation.

Une nécropsie est pratiquée et conclut à l'existence d'un mésothéliome pleural typique avec métastase, ou atteinte diffuse de péritoine. Les clichés ci-dessous représentent les aspects macro et microscopiques de cette tumeur.



La plèvre viscérale est le siège d'une formation tumorale faite de plages de cellules indifférenciées, de cellules isolées ou organisées en formations adénoïdes ou endoépithéliales. Ces éléments cellulaires présentent par endroit des formations sécrétoires en boule donnant un aspect de bague à chaton. Il y a de nombreux éléments nécrotiques et le stroma conjonctif est peu dense, avec fibres collagènes. Il existe des zones de différenciation variable. Le poumon sous-jacent est peu altéré et seule sa périphérie est envahie. Le reste de la nécropsie ne retrouve pas de lésion néoplasique primitive extra-pleurale.

En conclusion

Mésothéliome malin diffus de la plèvre gauche avec "extension" péritonéale. Le diagnostic est confirmé à la nécropsie. L'acide hyaluronique n'a été retrouvé qu'à l'état de traces (après 45 jours de chimiothérapie antimitotique).

OBSERVATION 2

Madame C.C, ex-employée de crèche, âgée de 62 ans est une diabétique traitée par hypoglycémifiants oraux.

Antécédents

Elle est porteuse d'une image radiologique d'ulcère duodénal ancien.

- Péri-arthrite scapulo humérale.
- Aucun antécédent respiratoire

Histoire de la maladie

En décembre 1965 apparaît un épisode de dyspnée intense, sans toux ni expectoration avec manifestations asthmatiques et anorexie. C'est à l'occasion d'une douleur épigastrique faisant pratiquer un TGD qu'est découverte une opacité occupant tout le champ pulmonaire droit. Une pleurésie ainsi diagnostiquée entraîne l'hospitalisation dans le Service en Février 1966.

Examen à l'entrée

Etat général conservé, la malade est apyrétique. L'anorexie a disparu et l'asthme a régressé parallèlement. Il existe un état anxieux avec hyperémotivité.

La dyspnée d'effort reste modérée et il n'y a ni toux ni expectoration. Un syndrome pleural liquidien droit est constaté associant matité de la moitié inférieure de l'hémithorax et abolition des vibrations vocales et du murmure vésiculaire à ce niveau. L'examen cardio-vasculaire note une T.A. à 11/5-7, une tachycardie avec éclat de B1 à la pointe, l'absence de signe de décompensation cardiaque. Les pouls périphériques des membres inférieurs sont absents.

Examens complémentaires

- VS : 5 35 80
- FNS : 5 300 000 GR - 9 400 GB
- Cuti-réaction : (+) 8 mm

- Recherches de BK à l'examen direct et en culture : (-)

Deux ponctions pleurales pratiquées à deux jours d'intervalle ramènent 2 litres, puis 1,4 litre de liquide séro-hémorragique dont la composition est :

- . Cytologie : 156 éléments nucléés dont :
 - 35 % de lymphocytes
 - 30 % de polynucléaires
 - 35 % de cellules épithéliales.
- . Glycopleurie : 1,25 g/l
- . Rivalta : + + +
- . Protéines totales : 43 g/l
- . Albumine : 57 %
- . Alpha 1G : 5 %
- . Alpha 2G : 8 %
- . Bêta G : 16 %
- . Gamma G : 14 %
- . SA/SG : 1,3 %

Les radiotomographies pratiquées après évacuation de l'épanchement pleural : hémithorax gauche normal, alors qu'existe à droite un épanchement résiduel du quart inférieur de l'hémithorax. Il existe un semi-nodulaire lobaire supérieur droit.

La biopsie pleurale à l'aiguille conclut à une infiltration inflammatoire chronique spécifique. Une bronchoscopie, normale à gauche, signale à droite un orifice de Nelson réduit et oedématié. Une biopsie ramène une muqueuse sans caractère tumoral.

La recherche d'une néoplasie primitive est négative :

- une UIV et un lavement baryté ne signalent aucune anomalie.
- un TGD retrouve l'image d'amputation de la portion externe du bulbe, régulière, évoquant une compression extrinsèque ou un nodule pancréatique aberrant.
- un métabolisme de base majoré de 14 % se normalise sous belladéal.
- une cartographie thyroïdienne décèle une hyperplasie diffuse et hétérogène de la glande comportant un nodule hypofixateur sus-sternal isthmique à surveiller.

.../

Un traitement antibacillaire est entrepris avec PAS, STREPTO, RIMIFON. Il amène une évolution rapidement favorable avec restitution ad integrum sur les tomographies pratiquées à la sortie du Service, après une hospitalisation de trois mois.

Madame C.C est alors adressée à un Sanatorium. Elle est réhospitalisée cinq mois après pour algie thoracique gauche avec tachycardie et dyspnée.

L'examen d'entrée note l'absence d'hyperthermie, un amaigrissement de 3 Kg dans le mois précédent, une asthénie importante. La dyspnée d'effort est modérée.

Sur le plan cardiaque, il existe un souffle systolique de pointe et une tachycardie sinusale. L'E.C.G. pratiqué est normal.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Les examens complémentaires :

- VS : 25 60 105
- FNS : 4 400 000 GR - 4 800 GB
- Recherches de BK : (-) à l'examen direct et en culture.

Les tomographies ne signalent aucune anomalie à gauche. A droite existe un niveau hydroaérique. Le poumon, à mi-distance du gril costal est normal dans sa partie visible. Sur les coupes 8 et 9, dans la région médiastinale supérieure, une opacité dense, à contour externe très net, arrondie, paraît représenter une lobulation de la plèvre médiastine. Elle semble en effet se continuer par une pachypleurite apicale et pariéto-externe. Sur la coupe 7, existe une irrégularité de cette pachypleurite axillaire supérieure à relief mamelonné.

Une biopsie pleurale à l'aiguille découvre la présence de cellules épithéliomateuses isolées, dispersées dans un stroma fibro-histiocytaire.

L'examen du liquide pleural ne décèle ni germe, ni cellule néoplasique.

L'électrophorèse pratiquée au Laboratoire de recherche sur les protéines de l'INSERM à LILLE permet de conclure à la présence d'une fraction importante de mucopolysaccharides ayant les caractères de l'acide hyaluronique. Le dosage révèle un taux de 22 mg/l d'A.H. La présence de cette sécrétion plaide en faveur du diagnostic de mésothéliome.

.../

Une nouvelle recherche d'une néoplasie primitive extra-pleurale reste négative :

- un examen gynécologique signale uniquement un prolapsus important.
- un TGD pratiqué à nouveau montre un bulbe oedématié avec convergence des plis mais sans image de niche ulcéreuse malgré un aspect trifolié. Le duodénum est intolérant.
- une laparoscopie visualise un gros foie atteignant presque l'ombilic. Sa surface est lisse avec exagération du réticulum de surface. L'aspect est un peu congestif. La ponction biopsie hépatique du lobe droit ramène un tissu sans caractère pathologique.
- un examen ORL et une UIV sont normaux.
- un test de Waaler-Rose et au Latex sont normaux, une immunoélectrophorèse sérique également.
- une nouvelle scintigraphie thyroïdienne montre un lobe droit hyperplasié avec, sur le bord droit une empreinte au centre de laquelle persiste une certaine radioactivité. Cette image donne l'impression soit d'une compression extrinsèque du lobe droit, soit, plus vraisemblablement, d'un envahissement du parenchyme normal. Cet ensemble évoque l'existence d'une dégénérescence de la portion externe du lobe droit.

Un traitement antimitotique est entrepris avec METHOTREXATE, ENDOXAN par voie générale et CARYOLYSINE intra-pleurale après évacuation du liquide d'épanchement. Le traitement antidiabétique associe régime et DOLIPOL.

L'état général s'améliore lentement et l'épanchement est pratiquement tari lorsque la malade sort du Service en mai 1967.

Par la suite, l'évolution est rapidement péjorative, et le décès survient en juillet 1967 après 19 mois d'évolution.

En conclusion

Mésothéliome pleural malin droit de type infiltrant et prolifératif.

Le diagnostic repose sur les éléments cliniques, radiologiques et histologiques. La recherche d'acide hyaluronique est positive.

OBSERVATION 3

Madame I.M, âgée de 78 ans n'a pas d'antécédent notable.

Histoire de la maladie

En janvier 1966 est diagnostiquée une pleurésie droite. La ponction pleurale n'est pas pratiquée et les signes radiologiques rétrocedent sous traitement à domicile. Une récurrence survient en juillet 1966. Une guérison radiologique est obtenue après un mois de traitement anti-infectieux. En octobre 1966, la malade est hospitalisée pour une nouvelle récurrence. Il est procédé à cinq ponctions pleurales qui retirent un liquide d'abord opalescent puis de plus en plus visqueux et rare. En novembre 1966, le transfert dans le Service est décidé car l'aspect radiologique évolue sous traitement antibacillaire, une opacité apparaissant à la base droite.

Examen à l'entrée

L'état général est peu altéré car la perte pondérale se limite à 2 Kg et l'appétit est conservé, sans hyperthermie.

Les signes fonctionnels se réduisent à une légère dyspnée récente. Il n'y a ni toux, ni point de côté.

L'examen montre une bonne dynamique respiratoire et l'absence d'hypercratisme digital. Le syndrome pleural est retrouvé à la base droite avec une matité remontant dans le creux axillaire, abolition du murmure vésiculaire et frottement pleural sur la ligne axillaire moyenne.

L'examen cardio-vasculaire est normal avec un pouls à 90/mn et une T.A. à 15/7. Les pouls périphériques sont tous perçus. L'E.C.G est normal mais globalement sous-volté.

La palpation des aires ganglionnaires ne décèle aucune adénomégalie.

Examens complémentaires

- VS : 60 . 100
- Recherches de BK : (-) à l'examen direct et en culture.
- Glycémie, Urée : normales
- TGO, TGP, Tests hépatiques : normaux

.../

- Electrophorèse

- . Protéines totales : 61 g/l
- . Albumine : 49 %
- . Alpha 1G : 6 %
- . Alpha 2G : 17 %
- . Bêta G : 14 %
- . Gamma G : 14 %
- . SA/SG : 0,98 %

Les radiotomographies pulmonaires montrent un champ gauche normal. A droite, toute la plèvre pariétale externe est tapissée de l'apex à la base par des saillies mamelonnées très denses. Ces masses sont conglomérées dans la moitié inférieure externe du champ, donnant un faux aspect d'épanchement liquidien. La plèvre médiastine est également tapissée sur les coupes 8 et 9, de masses volumineuses, symétriques de la crosse aortique. Les tomographies de profil montrent que la plèvre pariétale est tapissée, en arrière, sur les coupes 4, 5 et 6 et latéralement, sur la coupe 9, de saillies mamelonnées qui confluent en une masse dense dans le cul de sac costodiaphragmatique. Une opacité en bande oblique correspond probablement à la partie postérieure de la grande sissure.

Une ponction biopsie pleurale à l'aiguille d'Abrams est pratiquée. Elle ramène un rare liquide gélatineux et un fragment pleural qui est soumis à l'examen histologique.

L'examen cytologique du liquide recueilli trouve la présence de nombreuses cellules néoplasiques.

La biopsie révèle une structure tumorale. Il s'agit de volumineuses cellules épithéliales arrondies dont les noyaux sont rejetés par une sécrétion intracytoplasmique abondante donnant de nombreuses images en bague de chaton. Cette sécrétion est mucicarcinophile. Cet aspect évoque un cancer secondaire d'origine probablement ovarienne ou digestive mais est compatible avec le diagnostic de mésothéliome.

Les examens pratiqués à la recherche d'un néoplasme d'origine gynécologique restent cependant négatifs.

.../

L'exploration fonctionnelle respiratoire objective une insuffisance respiratoire de type mixte, à prédominance restrictive.

Le traitement antimitotique comporte METHOTREXATE, VELBE, ENDOXAN et CARYOLYSINE. Cette dernière est interrompue en raison de troubles digestifs. Un traitement par corticoïdes et anticoagulants par voie orale est associé.

Madame I.M quitte le Service en mars 1967 pour se rendre à l'Hôpital de MONTAUBAN avec poursuite du traitement par METHOTREXATE, ENDOXAN et VELBE. Le décès survient en mai 1967 après 15 mois d'évolution.

En conclusion

Mésothéliome pleural malin droit avec image radiotomographique typique et épanchement très visqueux. Histologie en faveur du diagnostic.

OBSERVATION 4

Monsieur P.F, âgé de 77 ans, artisan maçon en retraite est porteur de deux blessures de guerre depuis 1918. En 1942, est découverte une tuberculose pulmonaire du sommet droit. Elle est traitée pendant trois ans par collapsothérapie. La tuberculose guérit en laissant d'importantes séquelles radiologiques. Il est hospitalisé en 1960 dans le Service du Professeur MOREL pour une pleurésie sérofibrineuse gauche de faible abondance (300 à 400 cm³). Un traitement par STREPTOMYCINE, RIMIFON et corticoïdes amène une rapide régression sans majoration des séquelles pleurales. La pleurésie sérofibrineuse, alors de côté gauche, laisse voir un parenchyme pulmonaire sus-jacent normal. A cette époque, existe à droite une pleurésie enkystée siégeant aux 2/3 externes et inférieurs de l'hémithorax. Cet épanchement n'est pas alors ponctionné avec succès. Les divers examens et notamment la recherche de BK sont négatifs et ne permettent pas de retrouver une étiologie à la manifestation pleurale gauche. Le malade arrête son travail et poursuit un traitement antibacillaire (RIMIFON, STREPTOMYCINE) pendant six mois. Il fume un paquet de cigarettes par jour et peut être considéré comme éthylique probable.

Histoire de la maladie

Un épisode grippal, peu fébrile mais accompagné d'une anorexie et d'un amaigrissement rapide d'une quinzaine de kilogrammes survient deux mois avant l'hospitalisation. Deux semaines avant l'entrée dans le Service apparaît une voussure de la partie supérieure de l'hémithorax droit. Un cliché montre alors l'épanchement pleural droit enkysté et le malade est admis dans le Service.

Examen à l'entrée

L'état général est altéré avec perte pondérale de 16 kg en 4 à 5 mois avec asthénie et anorexie.

Les signes fonctionnels associent dyspnée d'effort, toux sèche et expectoration séro-muqueuse modérée. Deux jours après la première ponction pleurale dans le Service, apparaît une expectoration hémoptoïque. Il n'y a pas

.../

d'hippocratisme digital mais les mains présentent des déformations rhumatismales. Il existe une déformation de la partie supérieure et antérieure de l'hémithorax droit, tuméfaction prenant la clavicule. Cette tumeur se révèle tendue et douloureuse, paraissant fixée au plan osseux. L'amplication thoracique est diminuée à droite et les vibrations vocales ne sont pas perçues. La percussion rencontre une matité franche de la partie antérieure du thorax droit avec, à l'auscultation, diminution du murmure vésiculaire. On note par ailleurs une hépatomégalie douloureuse dépassant de 2 à 3 travers de doigt le rebord costal, et une constipation opiniâtre.

L'appareil cardio-vasculaire ne comporte pas d'anomalie marquée hormis une séquelle d'infarctus entéro-séptal ancien, un axe gauche à 60° et l'abolition des pouls distaux des deux membres inférieurs. La T.A. est à 14/8, le pouls à 76/mn. Les bruits du coeur sont assourdis. Le malade se plaint de douleurs des membres inférieurs, à type de brûlure, non rythmées par l'effort, et de douleurs scapulaires droites. L'examen neurologique reste négatif.

Examens complémentaires

- VS : 22 - 55
- FNS : 5 300 000 GR - 6 200 GB
- Cuti-réaction : (+)
- Recherches de BK : (-) tant à l'examen direct qu'en culture.
- BW : (-)

Les radiographies pratiquées alors montrent une pleurésie enkystée de toute l'aisselle droite avec petit espace inter-pleural résiduel après ponction évacuatrice ramenant 750 Cm3 de liquide purulent épais, de couleur chocolat. Cette évacuation est suivie d'une injection de lipiodol dans la cavité. Le liquide est stérile et ne contient pas de BK. La formule cytologique de ce liquide comporte :

- 26 000 hématies
- . 368 éléments nucléés dont :
 - 49 % de lymphocytes
 - 50 % de polynucléaires
 - 1 % de cellules épithéliales.

Il n'est pas retrouvé de cellules néoplasiques.

.../

Biochimie :

- . Rivalta : + + + +
- . Protéines totales : 68 g/l
- . Electrophorèse : irréalisable
- . Glucose : 0,25 g/l
- . Chlorures : 5,84 g/l
- . Lipides totaux : 5,04 g/l
- . Phosphatases alcalines : 1,20 B
- . Phosphatases acides : 12,40 B
- . Phosphore : 38 mg/l
- . Test de Burstein : 200 Meunier
- . Amylase : 480 U. Somogyi

Le test de fluorescence spontané est négatif mais positif in vitro.

Les radiotomographies, après ponction, montrent un champ gauche normal, hormis une image cavitaire hilaire sur la coupe 15 dont l'interprétation est difficile. A droite, sur les coupes postérieures existent des images fibro-crétacées. Une poche pleurale prenant tout le bord axillaire est cerclée d'une importante pachypleurite. Le lipiodol injecté précédemment est dans le cul de sac pleural.

Une bronchoscopie ne note pas d'anomalie morphologique si ce n'est un léger soulèvement du plancher de la bronche souche droite. La muqueuse est légèrement oedémateuse et hyperhémisée. La biopsie et l'aspiration ne décèlent aucun signe de malignité locale.

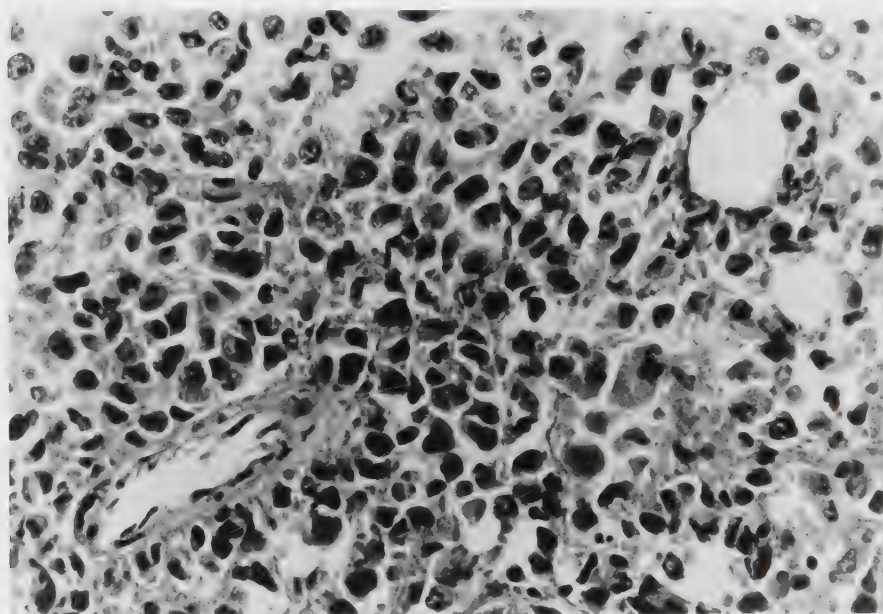
Deux ponctions pleurales retirent 225 puis 100 Cm³ de liquide purulent et sont suivies de pleurolavage avec antibacillaires.

Une ponction de la tumeur pariétale ne ramène pas de liquide.

La biopsie de cette formation est examinée par J. CHRETIEN après coloration de l'hématine, éosine safran. Il y est noté une prolifération tumorale faite d'éléments de taille variable souvent très volumineux et plurinucléés. Ces éléments sont mal jointifs et ont une forme polygonale ou cylindrique avec un cytoplasme généralement basophile, un peu terne, des noyaux dont la chromatine est disposée en fines mottes. Le tout s'appuie sur un stroma assez grêle, sauf en périphérie où le stroma est au contraire exubérant, oedémateux, toutefois sans réaction inflammatoire majeure. Les éléments tumoraux ne réalisent

.../

pas de dispositifs permettant une qualification précise, toutefois ils rappellent par endroit des structures endothéliales et l'hypothèse d'une tumeur plurogène à type de mésothéliome malin, ici à expression endo-épithéliale pure, peut être retenue. Des colorations complémentaires pour recherche histochimique d'acide hyaluronique (coloration au bleu alcian avec digestion hyaluronique par hyaluronidase testiculaire) ne mettent pas en évidence de dépôt alcianophiles, aussi bien sur la lame témoin que sur la lame testée. Toutefois, il faut noter l'importance relative de la nécrose tumorale qui peut modifier les réactions histochimiques. Le cliché ci-dessous illustre cet aspect.



Un E.E.G se révèle normal pour l'âge du patient et un lavement baryté ne signale aucune lésion.

Le traitement antibacillaire entrepris par voie locale dès l'entrée du malade est abandonné au profit d'une radiothérapie conventionnelle de 24 séances portant sur un champ sous-claviculaire avec 3000 R et un champ axillaire, à la même dose. Le résultat, d'abord favorable ne sera que transitoire. A la

.../

fin du traitement physique, environ un mois après, apparaît un syndrome de Claude Bernard Horner à droite alors que la dyspnée s'est majorée. Un très volumineux oedème en pélerine apparaît avec accentuation des troubles phonatoires. Il n'existe cependant pas de paralysie des cordes vocales. Ces phénomènes s'expliquent vraisemblablement par la thrombose de la veine cave supérieure. Quatre nouvelles séances de radiothérapie conventionnelle avec 600 R thoraciques antérieurs droits et 400 R thoraciques postérieurs droits sont exécutées puis le malade est transféré au CRAC pour cobalthérapie, mais le décès de Monsieur P.F survient le soir de la première séance, cinq mois après l'apparition de la tumeur thoracique, six mois après l'épisode grippal révélateur et neuf mois après le début du déclin de l'état général.

En conclusion

Tumeur à extension extra-thoracique dont l'histologie évoque un mésothéliome malin. Le point de départ semble être d'importantes séquelles pleurales consécutives à une collapsothérapie entretenue trois ans il y a 25 ans.

OBSERVATION 5

Monsieur A.J.M, âgé de 75 ans, retraité de la Gendarmerie a été gazé par ypérite au cours de la guerre 1914-18 et depuis souffre d'une bronchite chronique. Il a contracté en 1930, en Syrie, un paludisme et une dysenterie amibienne. En 1939, une néphrite gauche a été diagnostiquée, des coliques hépatiques sont survenues il y a trois ans et, en octobre 1966, il a subi une prostatectomie pour adénome. L'histologie était celle d'un adénomyome glandulokystique de structure nodulaire, sans signe de malignité. Un mois après cette intervention la pollakiurie récidivait et un traitement antibiotique restait sans résultat. En mars 1967, une endoscopie vésicale montrait un oedème bulleux très important de la loge prostatique. Les lavages continus de la vessie et une coagulation endoscopique devaient amener une amélioration considérable.

Histoire de la maladie

En décembre 1967, apparaît progressivement une dyspnée de décubitus importante. La température est alors de 37,5° C et il existe une toux avec importante expectoration muqueuse, en rapport avec la bronchite chronique. Un changement de tonalité de la voix est alors constaté par son Médecin qui décide son hospitalisation début janvier 1968.

Examen à l'entrée

Cet examen trouve des signes généraux marqués puisque la température de 37,9° C est accompagnée d'une asthénie importante confinant le malade au lit. Il existe une légère anorexie et un amaigrissement de 10 Kg a été constaté dans les derniers mois.

Les signes fonctionnels sont dominés par une dyspnée de décubitus importante accompagnée de whiizing bien perçu par le malade.

Une toux rauque ramène une expectoration muqueuse peu abondante. La voix est également rauque, bitonale. Il n'existe pas de point douloureux précis.

L'examen pleuro-pulmonaire montre, à l'inspection, un thorax normal sans grande amplexation. A la palpation, les vibrations vocales ne sont pas

.../

perçues dans toute la face postérieure de l'hémithorax droit, alors qu'elles le sont correctement à la face antérieure. L'hémithorax gauche est normal. A droite, le murmure vésiculaire n'est pas perçu. La percussion note une matité hydrique nette de la base droite avec tympanisme du sommet. A gauche, la sonorité est normale.

Il existe, par ailleurs, un hippocratisme digital discret.

L'examen cardio-vasculaire note un choc de la pointe correctement situé et l'auscultation un dédoublement de B1 dans l'endapex. La T.A. est de 15/9 et tous les pouls périphériques sont perçus. L'E.C.G. est normal.

L'examen digestif révèle un foie ptosé et une petite tumeur de la grosseur d'une olive est palpée dans le flanc droit, de nature apparemment pariétale ou musculaire, sans adhérence. Il n'existe pas de trouble du transit.

Sur le plan urogénital il est constaté un nodule de la tête de l'épididyme gauche. Le volume des reins semble normal et il n'existe pas alors de trouble mictionnel.

Il n'est pas retrouvé d'adénomégalie et la rate n'est ni percutable ni palpable.

L'examen neurologique note l'absence des réflexes rotulien et achilléen gauches. Les manoeuvres de Lassègue révèlent une sciatique bilatérale. Les hanches sont normales.

Examens complémentaires

- VS : 50 - 65
- FNS : 5 200 000 GR - 10 200 GB
- Cuti-réaction : (-)
- Recherches de BK : (-) tant aux examens directs qu'en culture.

Une ponction biopsie de plèvre à l'aiguille est pratiquée le lendemain de l'entrée du malade. 800 cm³ de liquide sérofibrineux jaune foncé très ambré devenant séro-hématique après la biopsie pleurale sont retirés.

L'examen cytologique rapporte :

224 éléments nucléés par mm³ dont :

- 22 % de lymphocytes
- 18 % de polynucléaires
- 60 % de cellules épithéliales

.../

Il est noté la présence de très nombreuses cellules libres à activité macrophagique.

L'analyse chimique relève :

- . Glucose : 1,14 g/l
- . Chlorures : 6,43 g/l
- . Rivalta : + + +

- Electrophorèse :

- . Protéines totales : 43 g/l
- . Albumine : 53 %
- . Alpha 1G : 5 %
- . Alpha 2G : 10 %
- . Bêta G : 15 %
- . Gamma G : 17 %
- . SA/SG : 1,1 %
- . LDH : 134 U
- . Amylase : 34 U
- . Phosphatases alcalines : 1,6 UB
- . Phosphatases acides : 1,2 UB
- . Lipides totaux : 2,1 g/l
- . Phosphore : 25 mg/l
- . Test de Burstein : 27 U Meunier
- . Test de fluorescence fortement positif.

Parallèlement, l'électrophorèse sérique, pour un taux de 66 g/l de protéines totales, comporte :

- . Albumine : 42 %
- . Alpha 1G : 7 %
- . Alpha 2G : 18 %
- . Bêta G : 17 %
- . Gamma G : 16 %
- . SA/SG : 0,72 %

.../

Le lambeau prélevé lors de la biopsie intéresse la bordure pleurale et présente un type macrophagique, formé de grandes cellules vacuolaires, parfois hématophages.

La recherche de cellules néoplasiques est pratiquée sans succès dans six prélèvements successifs de liquide pleural dont un de 2 litres.

Il ne sera pas décelé d'acide hyaluronique lors de l'analyse de deux de ces prélèvements.

Les biopsies pleurales itératives à l'aiguille ramènent :

- 1) Un tissu musculaire avec nerf et caillot sans cellule tumorale
- 2) Une bordure pleurale granulomateuse, avec forte congestion des capillaires sans signe de spécificité inflammatoire et sans lésion suspecte de malignité.

Les radiographies objectivent un hydrothorax droit.

Les radiotomographies, pratiquées après évacuation de l'épanchement, signalent un hydropneumothorax droit avec, sur les coupes antérieures une saillie mamelonnée de la plèvre pariétale au niveau du 3ème EIC.

Il existe à gauche un petit infiltrat du volume d'une noisette de localisation juxta-hilaire. Le parenchyme pulmonaire n'est pas modifié dans sa partie visible.

Une bronchoscopie se révèle difficile en raison d'une hypersécrétion nettement purulente venant de la lobaire moyenne droite. Il existe un bombement de la face postérieure de la trachée et du tronc souche droit, sans doute en rapport avec l'abondance de l'épanchement. Le reste de l'examen est normal. Une biopsie de l'éperon lobaire supérieur droit se révèle normal et il n'est pas retrouvé de cellule néoplasique dans le produit de l'aspiration.

Une pleuroscopie est réalisée fin janvier. Elle découvre une plèvre pariétale très modifiée ayant perdu son caractère lisse et vernissé. Elle apparaît uniformément rouge et épaissie. Il existe une formation volumineuse amarant la partie moyenne, sousscissurale, du poumon à la paroi externe. La

.../

partie supérieure de la plèvre pariétale comporte plusieurs formations blanchâtres mamelonnées. La plus importante est biopsiée. Elle est de consistance très ferme, cartilagineuse, au point que la pince dérape à sa surface. Cette biopsie provoque un saignement en nappe. Deux autres formations tumorales sont vues. L'une siège à la partie postéro-apicale au voisinage des racines du plexus brachial, l'autre formée de trois nodules blanchâtres est située à la partie antéro-apicale. Un petit bout de compresse servant à l'hémostase est perdu dans la cavité et on injecte des antibiotiques in situ.

L'étude histologique du prélèvement montre un tissu de nature conjonctive formée de grandes cellules fusiformes se disposant en faisceaux irréguliers. Les noyaux cellulaires sont volumineux, allongés ou globuleux, de diamètre irrégulier mais sans monstruosité ni activité mitotique notable. Il existe également des cellules vacuolaires à cytoplasme clair. La substance inter-cellulaire est tantôt collagène, fibreuse, tantôt lache, oedémateuse. Elle se creuse parfois de lacunes.

Il est très vraisemblable qu'il s'agit d'un mésothéliome pleural primitif de type fibro-endothélial.

Une Waaler Rose et un test au Latex sont négatifs et il est retrouvé de très rares cellules de Hargraves sur un prélèvement. Un autre examen est négatif ainsi que le BW.

Le traitement antimitotique est alors entrepris avec ENDOXAN, METHOTREXATE puis 5 FU par voie générale et CARYOLYSINE intra-pleurale.

L'évolution sera marquée sur le plan pulmonaire par l'apparition sur des tomographies pratiquées au début de mars 1968 d'un lacher de nodules dans le champ pulmonaire gauche. Il existe notamment un nodule para-aortique gauche. A droite est noté un cloisonnement de l'épanchement.

Une consultation ORL écarte l'hypothèse d'une paralysie récurrentielle et attribue les troubles vocaux apparus à la diminution du souffle pulmonaire.

La dysphonie s'accroît et une dysphagie apparaît. La laparoscopie pratiquée

.../

alors ne signale ni ascite ni lésion péritonéale visible. Le foie est augmenté de volume, de coloration congestive, mais sa surface ne comporte aucun nodule. La vésicule est normale.

A la fin du mois de mars apparaissent des ulcérations du cuir chevelu dont la biopsie révèle qu'il s'agit d'une métastase d'une tumeur ayant les mêmes caractères qu'au niveau de la localisation thoracique : tout le derme est envahi par un mésothéliome fibro-sarcomateux à cellules fusiformes ou rameuses de grande taille, souvent claires ou vacuolisées. La substance fondamentale est lâche et abondante. L'épiderme est ulcéré.

Le 1er février 1968 apparaissent des nodules de perméation sur le trajet des ponctions pleurales, notamment à droite, en dehors du mamelon et en arrière, sous le point de l'omoplate. Ces nodules sont douloureux, adhérents à la peau et aux plans profonds et atteignant le volume d'une orange.

Un mois après apparaît un placard d'infiltration dermo-hypodermique à la partie latéro-basale droite du thorax et un syndrome de Claude Bernard Horner se constitue au niveau de l'oeil droit.

Des ulcérations endo-buccales apparaissent et sont imputées au METHOTREXATE et la création d'une tuméfaction cervicale gauche, sensible, pouvant correspondre à une augmentation de volume de la parotide précède de peu l'exit qui se produit fin mai 1968.

En conclusion

Mésothéliome pleural malin avec métastase au cuir chevelu et envahissement des trajets de ponctions thoraciques. Les différents prélèvements histologiques retrouvent tous une structure typique de mésothéliome fibro-endothélial.

OBSERVATION 6

Monsieur M.F, 75ans, diabétique, n'a pas d'antécédent pulmonaire notable. Il ne consulte que tardivement pour une douleur thoracique bilatérale avec dyspnée, sans température. Il n'existe pas d'expectoration ; l'asthénie peu marquée et un appétit conservé s'accordent avec un état général satisfaisant.

Histoire de la maladie

Un malaise brutal amène Monsieur M.F à Bloc d'Urgence Médical où est diagnostiqué un syndrome d'épanchement pleural. Une ponction pleurale exploratrice ramène 700 cm³ d'un liquide très hémorragique. Le malade est alors transféré dans le Service où l'examen clinique confirme un syndrome d'épanchement pleural liquidien droit avec abolition du murmure vésiculaire, non perception des vibrations vocales et matité de l'hémithorax. Il n'y a aucune anomalie du côté gauche.

Examen à l'entrée

Sur le plan cardio-vasculaire, l'E.C.G montre un coeur droit. Il n'y a pas d'anomalie stéthacoustique et la vascularisation périphérique est normale. Il existe un oedème bilatéral des membres inférieurs, prenant le godet.

L'examen neurologique décèle une hypertonie des membres supérieurs et l'abolition du réflexe rotulien gauche.

L'appareil digestif et l'abdomen sont normaux.

Examens complémentaires

- FNS : 4 500 000 GR - 12 800 GB dont

17 % de lymphocytes

6 % de monocytes

1 % de plasmocytes

76 % de polynucléaires

La radiographie pulmonaire objective une opacité de tout l'hémithorax droit avec refoulement de la trachée et du médiastin.

.../

Les examens du liquide pleural qui se reproduit rapidement confirment son aspect très hémorragique.

Cytologie

- . Très nombreuses hématies
- . 10 éléments nucléés par mm³ dont
- . 30 % de lymphocytes
- . 34 % de polynucléaires
- . 36 % de cellules épithéliales
- . Absence de cellules néoplasiques

Biochimie

- . Protéines totales : 47 g/l
- . Glucose : 1,52 g/l
- . Chlorures : 6,46 g/l

L'évolution est rapidement péjorative et Monsieur M.F décède dans un tableau d'hémorragie interne incontrôlable trois semaines après son admission.

La nécropsie pratiquée alors signale :

- un épanchement citrin du péricarde autour d'un coeur hypertrophié aux cavités droites dilatées.
- un gros épanchement séro-hémorragique de 4 litres de la cavité pleurale droite qui est tapissée sur toute sa surface de nodules de tailles variables mais ne dépassant pas 1 cm de diamètre. La plèvre viscérale paraît épaissie mais homogène.
- le poumon droit collabé avec trois grosses brides qui ne lâchent qu'en déchirant la plèvre, sans anomalie à la coupe.
- un foie congestif.
- une prostate oedémateuse.
- absence de néoplasie primitive extra-pleurale.

En conclusion

Mésothéliome de la cavité pleurale droite révélé à l'occasion d'une pleurésie hémorragique droite massive et confirmé par autopsie.

- 2) Une biopsie bronchique qui conclut à une muqueuse hyperplasique avec, en profondeur, une infiltration très discrète d'éléments inflammatoires.
- 3) Une biopsie prescalénique de Daniels montrant une réticulose macrophagique sinusale sans caractère spécifique et l'absence de signe tumoral.
- 4) Deux biopsies pleurales à l'aiguille :
 - la première ramène un tissu de pachypleurite en voie d'organisation renfermant de nombreux éléments cellulaires volumineux à noyaux parfois atypiques, très irréguliers, ce qui est plus en faveur d'une réaction hyperplasique pleurale que d'une métastase. Cependant, leur abondance est inhabituelle et un deuxième prélèvement est pratiqué;
 - la seconde qui ramène un coagulum fibreux enkysté au sein duquel sont agglomérés de nombreux lymphocytes et quelques groupes de cellules endothéliales turgescentes. Il n'y a donc pas de signe tumoral.
- 5) Deux ponctions biopsies pulmonaires :
 - la première conclut à l'absence de tout élément suspect de malignité ;
 - la seconde visualise une tumeur conjonctive à cellules fusiformes étroites et longues, groupées en faisceaux courts à disposition plexiforme. Cette trame conjonctive est très lâche, d'aspect oedémateux. Les noyaux sont réguliers, sans mitose ni monstruosité. Il peut s'agir d'un mésothéliome ou d'une tumeur schwarienne, très probablement bénigne.

Un bilan immunologique est entrepris qui comporte :

- 1) Une électrophorèse sanguine avec :
 - Protéines totales : 65 g/l
 - Albumine : 36 %
 - Alpha 1G : 8 %
 - Alpha 2G : 17 %
 - Bêta G : 18 %
 - Gamma G : 21 %

.../

- 2) Une Waaler-Rose et un latex, négatifs, avec un CRP positif au titre 8 ;
- 3) L'absence de cellules de Hargraves ;
- 4) Un DNCB positif à 6 mm ;
- 5) Un T.T.L à la tuberculine et à la phytohémagglutinine.

Le traitement institué comporte une antibiothérapie, un tonicardiaque et une corticothérapie.

L'évolution, après une période d'état stationnaire durant un mois et demi avec état général conservé, amélioration de la dyspnée après ponction, est marquée par l'apparition d'un syndrome et compression de la veine cave supérieure.

Une thoracotomie est pratiquée qui découvre une masse tumorale de la plèvre pariétale, occupant la partie postérieure de l'hémithorax gauche et refoulant tout le poumon en avant. Il s'agit d'une tumeur très friable, d'aspect encéphaloïde. Cette tumeur pousse des prolongements vers l'avant, dans la partie moyenne du médiastin antérieur aux étages moyens et inférieurs. La pénétration du parenchyme pulmonaire rend toute tentative de clivage impossible. Cet aspect très largement invasif oblige à refermer, sous couvert de deux drains.

La biopsie extemporanée montre un mésothéliome fibreux très myxoïde.

Les suites opératoires sont très rapidement défavorables : Monsieur B.J décède à la suite d'un caillotage pleural ayant entraîné une déviation et une compression médiastinale aiguë avec arrêt cardiaque irrécupérable au début de janvier 1972, soit quatre mois après le signe initial.

En conclusion

Mésothéliome pleural gauche, de type fibreux et mixoïde, chirurgicalement exploré.

-:-:-

T A B L E A U X S Y N T H E T I Q U E S
D E S O B S E R V A T I O N S

-:-:-

TABLEAU I : CONDITIONS ETIOLOGIQUES

TABLEAU II : ASPECTS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

TABLEAU III : CYTOLOGIE - HISTOLOGIE

TABLEAU IV : BIOLOGIE

TABLEAU V : ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

CONDITIONS ETIOLOGIQUES

OBS.	SEXE	AGE	PROFESSION	ANTECEDENTS
1	M	48	Ouvrier usine, garniture de freins Carrossier	Fumeur Paludisme Syphilis Dyspépsie Adénopathie médiastinale
2	F	62	Femme de Service	Diabète Ulcère duodéal
3	F	78	Agricultrice	Méningite Absès du colon
4	M	77	Maçon	Tuberculose et collapsothérapie
5	M	75	Gendarme	Bronchite chronique (gazage) Paludisme Dysenterie Adénome prostatique
6	M	75	Inconnue	Diabète
7	F	35	Au foyer	Bronchopneumonie Primo-infection Psychopathe
8	M	31	Electricien	Néant
9	M	67	Ajusteur	Fumeur - Goutte - Fracture de cote
10	M	63	Inconnue.	inconnus
11	M	57	Agriculteur	Fumeur Bronchite

TABLEAU I

CLINIQUE - RADIOLOGIE

OBS.	CLINIQUE								RADIO
	EG	Doul.	Dysp.	Toux	Hippocrat digital	Syndrome	Extension	Evolution en mois	
1	+	+	+	+	+	PSH. G	Péritoine Médiastin	7	Bourgeonnement pleu- ral pariétal
2	+	+	+	0		PSH. G	Abdominale cutanée	19	Bourgeons sur pachy- pleurite
3	+	0	+	0		PSH. G visqueux	Médiastin	15	Prolifératif dissur- te conglomérat
4	++	+	+	+		PP. D enkystée	Cutanée Médiastin	9	Développé sur pachy- pleurite tumorale
5	++	0	+	+	+	PSF. D	Médiastin pulmonaire cutanée	6	Bourgeons sur pachy- pleurite
6	0	+	+	+		PH. G		3-4	Hémothorax récidivant
7	+	++	+	+		PSF. G	Péricarde Cutané Abdomen Adénopathie	6	Pachypleurite et no- dules, bilatéralisé
8	+++	++	+	+		Tumoral G	Péricarde Abdomen	36	Tumeur pleurale base gauche
9	0	+	+	+		PSF. G	Cutané	9	Pachypleurite
10	0	++	+	+		PSH. D		2 $\frac{1}{2}$	Epanchement
11	++		+			PSH. G	Médiastin	3	Epanchement

TABLEAU II

CYTOLOGIE - HISTOLOGIE
TECHNIQUES ET RESULTATS

OBS.	CYTOLOGIE		HISTOLOGIE				
	Nbre	Résultat	Nbre	Technique	Néo	Résultat Mésoth.	Type
1	1	-	1 1	AIGUILLE NECROPSIE	+ +	+ +	Pavimenteux Adénoïde Endoépithélial
2	2	- -	2	AIGUILLE	- +	+ +	
3	1	+	1	AIGUILLE	+		Ovarien ou digestif
4	3	-		CHIRURGICALE		+	Endoépithélial pur
5	7	tous	6	AIGUILLE d° d° PLEUROSCOPIE CUTANEE PERMEATION	- - - + + +	+ + + +	Fibroendothélial d° d°
6	1	6	0				
7	1 7	+ 6 - 1 +	1	AIGUILLE	+		EOA
8	0			AIGUILLE THORACO EPIPLOON	+ + +	+ + +	Fibreux F. mucoïde d°
9	2	+ -	2	AIGUILLE PERMEATION	- +	+ +	Fibreux pseudoglandulaire
10	2	- -	1	AIGUILLE	-		
11	1	-	5	AIGUILLE d° d° d° THORACO	- - - +	+ +	Anormal Mésothéliome ou Schwanome fibreux et myxoïde

TABLEAU IV - BIOLOGIE

LIQUIDE PLEURAL

OBSERVATIONS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ABONDANCE	+++	+++	0	++	++++	+++	+++	0	+++	++	+++
RIVALTA	+++	+++		++++	++		+++		+++		++
CELLULES N.	75	155		358	224	10		-	337		1501
LYMPHOCYTES	52	35		40	22	3-			9		52
POLYNUCLEAIRES	37	30		50	18	34			47		9
CEL. EPITHELIALES	13	35		1	60	35	+++		45		7
CEL. NEOPLASIQUES	-	-		-	-	-	+		+		
GLUCOSE	0,50	1,25		0,25	1,14	1,52	0,80		1,52		
BURSTEIN	20 un.	20 un.		28 un.	27 un.		15 un.		30 un.		
LIPIDES		2,15		5,04	2,1		2,1		1,3		

PROTEINOGRAMME

PROTEINES TOTALES	20	12		18	13	40	101		48		12
ALBUMINE	12	20			54		12		48		
ALPHA 1G	12	7			4		9		2		
ALPHA 2G	12	9			10		9		9		
BETA G	14	16			10		11		12		
GAMMA G	20	11			17		27		19		

ACIDE HYALURONIQUE

ACIDE HYALURONIQUE	traces	22mg/l				200 mg/l 275 "	+	-	350mg/l
REMARQUE	Trait. AM							Trait. AM	

SANG - Protéinogramme

PROTEINES	61		70	66		67		52,5	
ALBUMINE	44		47	42		43		42	
ALPHA 1	9,5		3	7		8		9	
ALPHA 2	22,5		10	18		19		15	
BETA	11		17	17		18		15	
GAMMA	13		23	16		17		19	
SA / SG	0,79		0,90	0,72		0,96		0,72	

COMPARAISON - ENZYMES SERIQUES ET PLEURALES

AMYLASE PLEURALE	20 US	64 US	48 US	1150UI	420UI				
AMYLASE SERIQUE				680UI	1160UI			980 UI	
PHOSPH. alc/pleur.	2	1,2	1,2	8	3				
PHOSPH. alc/sérique			3,6	8	7			30	
PHOSPH. ac. pleur.	1,4 UB	2 UB	12,4 UB	0,2 UB				2,1 UB	5,2 UB
pH SERIQUE			8,4 UB	0,2 UB	0,6 UB				4,3 UB
LDH PLEURALE	390	410		134	382 UI			240	
LDH SERIQUE				194	143 UI			400	

DIAGNOSTIC -- ELEMENTS

OBS	ELEMENTS								DIAGNOSTIC	
OBS	CLINIQUE	RX	EVOLUTION	HISTOCYTOLOGIE	PLEUROS- COPIE	THORACO	NECRO	AH	PROBA- BLE	CER- TAIN
1	+	+	+	+			+	+		+
2	+	++	+	Néo				+	+	
3	+	+++	++	Néo					+	
4	+	+		+						+
5	+	++	++	+	+			-		+
6	+		++	0			+			+
7	+	++	++	Néo			+	+		+
8	+	+	++	+		+		+		+
9		+	+++	+	++			-		+
10	+	++		0				+	+	
11	+			+		+				+

TABLEAU V

-:-:-

CHAPITRE II

-:-:-

ETUDE DES ELEMENTS
DU
DIAGNOSTIC

I - E L E M E N T S C L I N I Q U E S -

A) FREQUENCE

La rareté des mésothéliomes pleuraux est un fait bien connu. Cependant, sans réviser cette notion, il faut admettre que la fréquence avec laquelle ils sont rapportés dans la littérature mondiale est sans cesse croissante. Deux explications peuvent être apportées à ce fait :

- D'une part, le rôle actuellement bien établi de l'asbestose dans la genèse de ces tumeurs. L'extension de l'emploi de l'amiante et la diversité des applications industrielles (chauffage, isolation, etc...) qu'elle connaît impliquent une exposition aux risques plus fréquente et importante, voire extra-professionnelle.

- D'autre part, le perfectionnement et la multiplication des moyens de diagnostic permettent de retenir un tel diagnostic avec davantage de rigueur.

De toute évidence, les mésothéliomes pleuraux sont beaucoup plus rares que les tumeurs secondaires de la plèvre.

La fréquence de découverte de mésothéliomes lors d'autopsies systématiques de malades décédés est de 0,07 pour mille pour HOCHBERG (7), de 1 pour mille pour GALY (8), 0,65 % pour SEMB (9), 0,09 pour mille pour SELIKOFF (10).

Pour PARIENTE (11), l'origine néoplasique primitive pleurale peut être retenue dans 0,7 % des pleurésies chroniques et dans 1,4 % des pleurésies néoplasiques.

EVENS et SORS (4) estiment qu'il existe une tumeur pleurale primitive pour 100 cancers pleuro-pulmonaires, et BIEHL (12) que 62 % de toutes les tumeurs pleurales primitives sont des mésothéliomes.

Notre série de onze mésothéliomes pleuraux est extraite de l'étude de 380 pleurésies diagnostiquées dans le Service. 136, soit 38 % de ces pleurésies sont néoplasiques. Les 38 % se répartissent en 25 % de néoplasies secondaires, d'origine extra pleuro-pulmonaire et 13 % de néoplasies primitives, soit broncho-pulmonaires, soit tumeurs pleurales primitives proprement dites. Nous estimons ainsi la fréquence des mésothéliomes à 2 % des pleurésies de toute origine, et à 5 à 6 % des pleurésies

.../

néoplasiques.

Les statistiques rapportées ci-dessus, et notamment celles concernant les autopsies systématiques, permettent d'établir que pour 10 000 décès, 1 à 10, selon les auteurs et le recrutement, sont imputables au développement d'un mésothéliome pleural malin.

Le mésothéliome pleural malin reste donc une tumeur rare. Ceci implique que toute néoplasie primitive ayant secondairement métastasié au niveau de la plèvre doit être éliminée. Il est nécessaire, en l'absence de certitude histologique, de rechercher soigneusement un cancer du sein, de la prostate; du rein, de l'ovaire, de la thyroïde et du tube digestif. Cette notion est systématiquement exploitée par la pratique de nombreux examens para-cliniques dans la plupart de nos observations et par la nécropsie dans 3 cas. (obs. 1, 6, 7).

B) CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

1°) L'âge

L'âge des patients atteints de mésothéliome pleural est assez variable puisque dans notre série des extrêmes sont de 31 et 78 ans. D'autres publications font état de cas chez de jeunes enfants de moins de 5 ans (NEUMANN en 1932, HAUCH et SITTLER en 1949) et chez des personnes âgées de plus de 80 ans. Cependant, la quatrième décennie, la cinquième pour d'autres, semble frapper avec prédilection. Il n'existe pas de discordance significative entre les deux sexes en ce qui concerne l'âge.

L'âge moyen calculé dans notre série de onze cas est de 50 ans. Il est de 58 ans pour les femmes et de 61 ans pour les hommes. Nos patients sont donc relativement âgés par rapport aux moyennes d'âges habituellement rapportées.

Le tableau ci-dessous représente le nombre de cas se rapportant aux différentes tranches d'âge pour les deux sexes.

AGE	- de 40	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 et +	TOTAL
Nombre de cas	2	1	1	3	4	11
Hommes	1	1	1	2	3	8
Femmes	1	0	0	1	1	3

2°) Le sexe

Le sexe masculin est atteint avec une prédilection certaine et ceci de façon nette dans l'ensemble des publications mondiales. Dans notre série, les hommes représentent environ 70 % des cas avec 8 cas contre 3 pour les femmes. Cette particulière fréquence est retrouvée dans des séries numériquement plus importantes, telle que celle de GERNEZ-RIEUX (13). Cette proportion de deux hommes pour une femme n'a pas reçu d'explication satisfaisante PLANTEYDT (14) GODWIN (15)

3°) Etiologie

a) l'amiante

C'est WEISS (16) en 1953 qui souleva le problème du rôle carcinogène de l'amiante dans la genèse des mésothéliomes pleuraux. Dès 1935, LYNCH et SMITH (17) avaient signalé ce rôle à l'origine de cancers bronchiques. Par la suite, de nombreuses statistiques sont venues confirmer la fréquence élevée des mésothéliomes pleuraux ou péritonéaux chez les travailleurs de l'amiante.

Les travaux de WAGNER et Coll. (18) font état, en 1960 de 33 cas de mésothéliomes dont 32 survenus chez des patients ayant subi une exposition au risque asbestosique. SELIKOFF et Coll. (10) comparent la fréquence de 0,009 pour cent de mésothéliome pleural dans une population non exposée au risque asbestosique à celle de 3 % relevée chez les travailleurs de l'amiante.

Pour KUNIG (19), à HAMBOURG, 25 % des travailleurs de l'amiante, décédés d'asbestose, ont à l'autopsie un mésothéliome alors qu'une série de 13 007 autopsies de sujets indemnes d'asbestose n'en rapporte que 102 cas soit 0,77 %.

Par contre, d'autres travaux réfutent dans leurs conclusions la responsabilité de l'amiante.

Cette divergence d'opinions ne peut recevoir d'explication que dans la grande difficulté à établir dans certains cas l'exposition au risque. En effet, cette exposition risque de passer facilement inaperçue à une rapide anamnèse. L'exposition au risque peut être très brève, parfois moins de six mois. Elle est toujours ancienne, le délai d'apparition de la tumeur étant en moyenne de 35 ans

.../

mais admettant d'importantes variations. Elle peut être professionnelle et même dans ce cas favorable ; il n'est pas toujours aisé de la retrouver car l'amiante, minéral du XXème siècle, entre dans de multiples applications, très variées et souvent insoupçonnées.

Ainsi, un seul de nos patients est suspecté avoir été exposé à ce risque en travaillant dans une usine fabriquant des garnitures de freins et à l'arsenal de Bizerte.

Lorsque l'exposition n'est pas professionnelle, il est très difficile d'établir un séjour à proximité d'une source de pollution atmosphérique.

La preuve de l'exposition à l'inhalation de fibres d'amiante peut être apportée par la constatation clinique de la fibrose asbestosique. Cependant, si de nombreux cas d'asbestose typique voient l'apparition de mésothéliome, il existe de nombreuses formes non fibrosantes à l'origine du processus néoplasique. On peut même affirmer que le degré de fibrose n'a aucune corrélation avec la probabilité d'apparition de mésothéliome. La présence de calcifications ne semble également pas en rapport avec l'existence de la tumeur.

La recherche de corps asbestosiques semblait devoir apporter des éléments diagnostiques intéressants :

Les corps asbestosiques, signalés par GLOYNE dès 1929 (20) puis par HOURIHANE (22), ne sont que très rarement retrouvés au sein de la tumeur ou dans la plèvre. Les fibres d'amiante seraient beaucoup plus fréquentes à ces niveaux, mais leur recherche requiert des méthodes particulières. C'est ainsi qu'a été utilisée la méthode de diffraction des rayons X, puis l'examen après micro-incinération des fragments. Mme F. BASSET (21), utilisant cette méthode, employée initialement par HOURIHANE (22), a ainsi établi la présence des fibres au niveau des lésions. Ces travaux concluent à la présence de fibres courtes et rectilignes mal visibles par d'autres méthodes.

Il semble donc bien que le rôle cancérigène de l'amiante au niveau de la plèvre soit établi par ces preuves statistiques.

Des travaux expérimentaux sont venus étayer cette conclusion en créant des mésothéliomes pleuraux par injection intra-pleurale de fibres d'amiante chez le rat. (HOURIHANE (22) et WAGNER (23)). Ces travaux confirment également le long

.../

délai d'attente entre les injections et l'apparition de la tumeur, délai augmentant lorsque l'introduction est réalisée par voie intra-trachéale.

Au total, la responsabilité de l'amiante dans la genèse du mésothéliome pleural est bien réel (24), mais souvent difficile à établir. En outre, son mécanisme intime d'action reste à peu près totalement inconnu.

b) les séquelles pleurales

. Il a été rapporté des observations de mésothéliomes malins pleuraux développés sur d'anciennes séquelles de pneumothorax thérapeutique chez des patients traités par collapsothérapie pour tuberculose pulmonaire. Quatre cas de mésothéliome pleural survenus dans ces conditions sont rapportés par CHRETIEN, DELOBEL et BROQUET (25). Tous ces malades, comme le nôtre (Obs. 4), étaient porteurs d'importantes séquelles de pachypleurite avec calcifications. Le pneumothorax peut être extra ou intra-pleural, mais il est toujours ancien (25 ans ici) et a été entretenu longtemps (3 ans).

Cette complication survient volontiers chez les sujets relativement jeunes. Cependant, notre cas concerne un patient de 77 ans.

La présence de calcifications, témoin de séquelles importantes, mais anciennes, est toujours, dans ce cas, associée au mésothéliome.

. D'autres séquelles pleurales d'étiologie différente ont été mentionnées. C'est ainsi que SORENSEN en 1938, COCHI et CAZZANIGA ont retrouvé une pachypleurite post-pleurétique chez leurs patients.

c) le traumatisme thoracique

Le traumatisme thoracique a parfois été invoqué comme point de départ de la prolifération tumorale. CESTAN et MOREL en 1933 ont rapporté un cas de mésothéliome pleural secondaire à un violent traumatisme de la base thoracique. GRIVA (26) et TOBIAS en 1961 affirmaient le rôle important du traumatisme en l'expliquant par l'organisation d'un kyste hématique entraînant une irritation chronique de la plèvre.

EN CONCLUSION

Le mécanisme d'action intime de ces différents agents étiologiques n'est pas connu. Cependant, dans chaque cas est retrouvé un facteur irritatif de la plèvre,

.../

facteur physique mais aussi chimique comme dans le cas de l'asbestose. L'irritation chronique de la séreuse pleurale induit un processus prolifératif qui ouvrirait la voie à un cancer. La nature particulière de la cellule mésothéliale, douée d'une potentialité évolutive importante, explique les variétés cellulaires rencontrées.

C) SIGNES D'APPEL

Le mode début clinique est assez varié et il faut signaler d'emblée que certains cas sont diagnostiqués à l'occasion d'examen systématiques radioscopiques ou radiographiques, ces cas sont donc totalement asymptomatiques sur le plan clinique ; cependant, dans la majorité des cas, c'est l'apparition de signes fonctionnels respiratoires qui ouvre la scène.

Dans la série de nos observations, un syndrome grippal au cours duquel apparaît une douleur thoracique est retrouvé quatre fois (obs. 1, 2, 7, 9). L'association de signes fonctionnels, dyspnée, toux, avec une baisse marquée de l'état général, est retrouvée deux fois. Le début a été marqué une fois (obs. 8) par un pneumothorax spontané localisé et une autre fois par une baisse isolée de l'état général, sans signes pulmonaires fonctionnels marqués (obs. 11).

LA BAISSSE DE L'ETAT GENERAL est dans notre série assez marquée dans la période précédant l'hospitalisation. Un amaigrissement brutal de plus de 10 kg en deux mois est assez fréquent, s'accompagnant d'asthénie et d'anorexie. Cette constatation ne semble pas en contradiction avec la conception classique de bonne tolérance initiale. En effet, l'hospitalisation n'intervient en général qu'à un stade avancé, marqué par cette aggravation brutale.

LA DYSPNEE est retrouvée à un degré variable dans tous les cas. Son intensité s'accroît avec l'importance de l'épanchement pleural. Dans notre expérience, elle est nettement plus marquée que dans les épanchements d'autre étiologie. Dans 9 cas, l'abondance de l'épanchement est en cause, mais dans les 2 autres cas où la dyspnée était sévère, le rôle de blindage de la tumeur, gênant considérablement la mécanique respiratoire, est à retenir. Il apparaît donc que dans l'ensemble des cas la dyspnée est aggravée par la présence d'une coque scléreuse engainant le poumon.

.../

LA TOUX : rencontrée huit fois (obs. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) revêt volontiers les caractéristiques de la toux pleurale sèche, survenant aux changements de positions. Une fois une expectoration hémoptoïque a été notée, après ponction pleurale, une autre fois séparément.

LA DOULEUR : classiquement intense et rebelle au traitement antalgique est retrouvée huit fois au début de l'affection (obs; 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10). Elle peut revêtir différents types, soit répartition diffuse à tout le thorax ou à un hémithorax, point de côté, exacerbé à la toux. Des irradiations, à type de névralgie intercostale, ont été notées. Dans 1 cas, elle a été rétrosternale (obs. 9).

Son intensité, très variable, croît avec l'évolution du processus néoplasique et nécessite parfois l'utilisation des antalgiques majeurs. Un état insomniaque est souvent lié au caractère lancinant de cette douleur.

UN EPISODE INITIAL FEBRILE, de type grippal, a été noté quatre fois (obs. 1, 2, 7, 9) sur onze et l'évolution a été, six fois, (obs. 1, 2, 4, 7, 9, 10) accompagnée d'une fièvre continue.

Le diagnostic de mésothéliome pleural est parfois posé à l'occasion d'un pneumothorax spontané ou d'un hémothorax. Notre observation 8 rapporte le cas d'une tumeur pleurale sans épanchement survenue deux ans après l'apparition brutale d'un pneumothorax localisé de la base qui avait paru initialement idiopathique. L'observation 6 concerne un malade décédé rapidement des suites d'un hémothorax important et récidivant.

Au total, la symptomatologie initiale n'a aucun caractère spécifique des mésothéliomes pleuraux. Cependant, l'importance des signes fonctionnels, notamment la douleur et la dyspnée, traduit l'évolution d'un processus pleural grave dont l'étiologie ne sera découverte qu'à l'issue de nombreux examens paracliniques.

Le caractère douloureux de cette affection, la nécessité d'utiliser des antalgiques majeurs sont fortement évocateurs et s'affirment au cours de l'évolution.

.../

D) ASPECTS CLINIQUES

Deux grands syndromes sont réalisés par le mésothéliome pleural : tantôt, et c'est de loin l'éventualité la plus fréquente (10 cas sur 11), le diagnostic est évoqué à l'occasion d'un épanchement pleural ; plus rarement (nous en rapportons 1 cas obs. 6) la tumeur reste isolée, sans épanchement liquidien pleural.

FORME PLEURALE avec épanchement liquidien : cette forme pose le diagnostic étiologique des pleurésies liquidienues. Sur le plan clinique, il n'est pas retrouvé de signe évocateur et seule la rapidité de reproduction après ponction est à noter. Parfois, un traitement banal comportant ou non des corticoïdes amène la régression de la pleurésie, suivie rapidement par une rechute. Ceci explique que bon nombre de malades ont reçu un traitement antibacillaire, la preuve de l'origine néoplasique n'ayant pas été obtenue. (deux cas dans notre série : obs. 7, 4).

LA FORME TUMORALE est marquée par le caractère douloureux très marqué, souvent isolé au début. La tumeur peut alors être localisée, par exemple à la base comme dans l'observation 6, ou revêtir l'aspect d'une pachypleurite, réalisant alors la sémologie d'un blindage solide pleuro-pulmonaire. La localisation particulière du processus peut donner des tableaux particuliers, mais rares, décrits par PANCOAST et TOBIAS lorsque le siège est apical, intéressant par son extension le plexus cervico-brachial. Le syndrome de Tobias Escudéro est rencontré dans les localisations de la base, supradiaphragmatiques.

Des syndromes paranéoplasiques sont signalés : des hypoglycémies ou un syndrome de Pierre Marie Bamberger. Deux de nos patients étaient porteurs d'un hippocratisme digital. (obs. 1, 5). Ce signe traduit un processus intra-thoracique, mais n'a aucune spécificité. Il peut être rencontré dans toutes les néoplasies de ce siège, et même lors d'évolution de tumeurs bénignes.

Le tableau ci-dessous mentionne les formes et la localisation du processus tumoral dans nos onze observations.

	EPANCHEMENT PLEURAL	FORME SOLIDE
D	6	0
G	4	1
TOTAL	10	1
	2 Hippocratismes/11 cas	

II - ELEMENTS PARACLINIQUES -

A) EXAMENS BIOLOGIQUES GENERAUX

Les examens hématologiques n'apportent aucune indication en faveur du diagnostic.

La vitesse de sédimentation est souvent accélérée, comprise entre 25 et 75 mm à la première heure, mais peut parfois être normale au tout début de l'affection. Cet examen n'a bien évidemment aucune spécificité, tout comme la formule numération sanguine. Une anémie précoce et brutale est le fait de la forme comportant un hémothorax. La formule blanche ne traduit une neutrophilie que lorsqu'existe un état de surinfection bronchique. Une neutropénie est retrouvée lors des traitements antimitotiques cytopéniants.

L'électrophorèse sanguine n'apporte non plus aucun élément diagnostique, la répartition des différentes protéines sériques restant dans les limites de la normale.

- TGO - TGP - LD4
- Phosphatases alcalines, phosphatases acides
- Test de transformation lymphoblastique
- DNCB

Tous ces examens, pratiqués à la recherche d'une étiologie extra-pleurale, sont restés négatifs dans leurs conclusions.

L'allergie tuberculinique, recherchée systématiquement, s'est révélée négative chez un de nos patients, positive chez les 10 autres dont une fois phlycténulaire. La recherche de BK sur différents prélèvements, expectoration, aspiration, liquide pleural, est toujours restée négative tant aux examens directs qu'en culture.

B) ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

1°) Macroscopie

L'aspect macroscopique des mésothéliomes pleuraux tel qu'il est découvert lors de la pleuroscopie, de la thoracotomie ou de la nécropsie, est assez

.../

variable. Nous noterons que la distinction classique (48) en formes tumorale, infiltrante et végétante ne doit pas faire oublier que l'aspect réel est souvent mixte, associant à des degrés divers ces trois aspects.

a) la forme végétante est la plus typique. Elle comporte, outre une composante d'épaississement global de la plèvre, de nombreux nodules tumoraux appendus à la plèvre, baignant dans le liquide pleural. Ces noyaux confèrent à la plèvre un aspect festonné, à contour polycyclique très évocateur.

b) la forme infiltrante crée un épaississement plus ou moins étendu de la plèvre. Cet épaississement dont l'épaisseur est relativement régulière crée une pachypleurite lardacée, dont l'épaisseur souvent importante peut faire soupçonner le diagnostic à l'examen radiologique (voir planche I obs. 1)

c) la forme tumorale réalise une masse localisée dont le volume occupe la cavité pleurale. Cette forme est parfois réalisée par la confluence de multiples nodules développés aux dépens de la plèvre.

L'ensemble de ces formes comporte une surface lisse blanchâtre qui se révèle très dure dans les formes fibreuses.

La biopsie entraîne une petite hémorragie.

La localisation de ces formes tumorales est également variable. Le mésothéliome pleural est considéré comme diffus, soit d'emblée, soit très rapidement. Il existe cependant des formes localisées ou apparemment telles.

Les pachypleurites des formes infiltrantes sont très souvent généralisées mais peuvent apparaître localisées. Deux de nos cas comportent une localisation dans l'apex.

Les formes végétantes prédominent généralement sur une portion de plèvre et se continuent par un épaississement plus ou moins régulier qui en fait donne souvent des formes mixtes, proliféro-infiltrantes.

La forme tumorale est celle qui apparaît le plus volontiers localisée. Nous en rapportons trois cas :

- 1 localisée à la base thoracique gauche ;

.../

- 1 localisée à la limite du médiastin en position postérieure et inférieure ;
- 1 développée aux dépens de séquelles d'un pneumothorax thérapeutique, à extension pariétale.

Le tableau ci-dessous rapporte les aspects macroscopiques rencontrés dans notre étude :

INFILTRANTE	VEGETANTE	INFILTRANTE et VEGETANTE	TUMORALE
3	3	2	3

2°) Microscopie

Les examens histopathologiques ont été pratiqués dans de nombreux cas sur ponctions biopsies pleurales à l'aiguille d'Abrams souvent répétées à de multiples reprises chez le même patient, dans un cas sur biopsie pleurale à ciel ouvert, quatre fois sur nodules de perméation apparus au siège du trajet de ponction. Dans de nombreux cas, le prélèvement a été pratiqué lors d'examens endoscopiques de la cavité pleurale, péritonéale ou pelvienne. La valeur de ces différentes techniques de prélèvement est très inégale.

a) la ponction biopsie pleurale (49) n'est guère explicite. Négative dans six observations, elle conclut deux autres fois à un épithélioma secondaire à point de départ non précisé et parle dans deux autres cas de présence de bourgeons épithéliomateux.

Les résultats médiocres obtenus par cette méthode peuvent recevoir des explications de deux ordres :

. la complexité structurale des mésothéliomes est connue depuis longtemps. CORNIL (29) en 1938 décrit 10 aspects cellulaires selon les fragments
.../

d'une même tumeur examinée. Actuellement SORS (4 et 5) retient que le diagnostic histopathologique de mésothéliome malin ne peut être établi que sur la constatation de deux différenciations au moins parmi les trois types possibles : conjonctif, endoépithélial, adénoïde. Chacune de ces formes peut revêtir une importance relative très variable selon les tumeurs et même selon le fragment de tumeur analysé. C'est ainsi que des formes fibreuses pures ont été décrites, formes dont le diagnostic se révèle impossible selon les critères de SORS (4 et 5).

. l'exiguïté du prélèvement et l'impossibilité de diriger le prélèvement sur une lésion particulière augmente encore les aléas de cette technique.

LA BIOPSIE A LA PINCE, réalisée lors d'une pleuroscopie, ramène des fragments plus importants. Elle a pu être réalisée dans une de nos observations et a permis de conclure à un mésothéliome de forme fibro-endothéliale.

LA BIOPSIE CHIRURGICALE, pratiquée dans deux cas de notre série, s'avère précieuse au diagnostic. Elle a permis le diagnostic d'une forme fibreuse pure et d'une forme endoépithéliale pure. Cette technique permet des prélèvements importants qui peuvent être l'objet d'examens histologiques étendus et éventuellement histochimiques.

Un phénomène est à rapprocher de cette étude histologique. Il s'agit de l'ensemencement du trajet de ponction biopsie, ou de la plaie de pleuroscopie ou de thoracotomie par le processus néoplasique. Cette éventualité s'est produite chez 3 de nos patients et se révèle donc très fréquente. Déjà signalée par différents auteurs (27,52), elle est à opposer à l'extrême rareté de cette complication au cours des pleurésies métastatiques, du moins dans notre expérience (28). La biopsie particulièrement aisée de ces nodules de perméation permet de retrouver ou de découvrir la structure du mésothéliome pleural.

L'apport de l'étude microscopique conventionnelle des prélèvements réalisés par ponction biopsie reste limité. Ceci tient à l'exiguïté des fragments où ne sont que rarement rencontrées les différentes composantes de ces tumeurs très protéiformes.

.../

Les méthodes de biopsie sous pleuroscopie ou chirurgicales par thoracotomie et prélèvement de nodules de perméation permettent le plus souvent un diagnostic histologique ; la nécropsie permet également de recueillir des fragments importants.

Cependant, certaines formes ne permettent pas, en toute rigueur, d'affirmer l'origine mésothéliale de la tumeur. Il en est ainsi pour la forme fibreuse pure.

C) EXAMENS MORPHOLOGIQUES

1°) Radiologie

a) la radioscopie et la téléradiographie pulmonaire ont un rôle de dépistage car elles permettent de visualiser l'épanchement pleural lorsqu'il existe ou la tumeur solide dans cette éventualité. Il faut noter à ce sujet que bon nombre de mésothéliomes pleuraux ne se manifestent au début que comme un épanchement isolé sans aucun aspect tumoral. Dans les cas évolués, l'abondance de l'épanchement constitue un obstacle à l'appréciation des lésions. Ces examens standards ont alors la possibilité de mettre en évidence les modifications de la mécanique respiratoire, le refoulement médiastinal et parfois un aspect de "poumon gelé". La mobilité diaphragmatique peut être considérablement diminuée, plus particulièrement dans le syndrome de TOBIAS ESCUDERO. Un aspect de pleurite ou de tumeur médiastinale peut également être relevé. L'observation 6 rapporte l'observation d'une masse tumorale sus-diaphragmatique sans épanchement.

Un examen plus précis des lésions nécessite l'évacuation de l'épanchement et la création d'une pneumoséreuse. Ces manoeuvres peuvent être gênées par l'existence de brides entre les feuillets pleuraux pariétaux et viscéraux.

b) la radiotomographie prend alors toute sa valeur permettant un bilan des lésions et la mise en évidence de l'origine pleurale des formations tumorales ainsi bien dégagées du parenchyme pulmonaire. Les aspects alors découverts (48, 51) sont ceux des formes infiltrantes, engainant d'une épaisse pachypleurite tout ou partie du poumon, ou ceux de la forme végétante, particulièrement évocatrice mais non spécifique avec ses nodules appendus à la plèvre, réalisant un contour festonné polycyclique. L'importance et l'implantation pleurale des formes purement tumorales peuvent être ainsi appréciées. .../

Certaines particularités radiologiques sont évocatrices des mésothéliomes pleuraux (13) mais elles aussi sans spécificité :

- l'épaississement irrégulier des scissures, bien visualisé par les tomographies, est retrouvé dans une de nos observations (obs. 3). Cet aspect correspond à l'infiltration tumorale des feuillets scissuraux retrouvée lors des nécropsies.
- un aspect inhomogène, réticulo-nodulaire, peut correspondre parfois à la projection des néoformations pleurales.
- des érosions costales seraient fréquemment retrouvées lors de l'évolution de ces tumeurs (PFEIFFE et NEIS).
- l'évacuation de l'épanchement fait apparaître un aspect rigide de l'hémithorax concerné qui orienterait le diagnostic.

EN CONCLUSION, la radiotélégraphie pulmonaire qui a valeur de dépistage est très précieusement complétée par la radiotomographie après pneumoséreuse. L'aspect relevé alors peut être assez évocateur sans être nullement spécifique, notamment dans le cas d'une forme végétante.

Le broncholiopiodol met parfois en évidence le refoulement de l'arbre bronchique, soulevé et écrasé par la prolifération tumorale. Il permet aussi d'éliminer la présence d'un néoplasme bronchiolaire à extension pleurale.

2°) Scintigraphie

Les examens scintigraphiques pulmonaires ont été utilisés dans un cas et ont montré que la déficience fonctionnelle du parenchyme pulmonaire est supérieure à ce que laissait supposer le volume de la tumeur.

3°) Endoscopie

La cavité pleurale, la cavité péritonéale et l'arbre bronchique ont été explorés par la technique endoscopique chez certains de nos patients.

a) la bronchoscopie n'a que peu d'intérêt. Elle permet d'éliminer l'existence d'un cancer bronchique par examen visuel et par les prélèvements biopsiques ou aspiration. L'image retrouvée est fréquemment celle d'une muqueuse hy-

.../

perhémiée, le calibre étant diminué par une compression extrinsèque par endroit. L'arbre peut être globalement soulevé ou refoulé.

b) la pleuroscopie ne peut être réalisée que sur une cavité pleurale créée par évacuation du liquide et pneumoséreuse artificielle. Ceci n'est pas toujours réalisable en raison de l'existence d'adhérences entre les feuillets viscéraux et pariétaux de la plèvre. Un aspect de pachypleurite, réalisé par les formes infiltrantes, se révèle peu propice à cet examen.

Deux pleuroscopies ont été réalisées dans notre série : la première visualise une plèvre pariétale recouverte dans son ensemble de petites formations blanchâtres, en tache de bougie ; la seconde montre une plèvre pariétale très modifiée, lisse et vernissée, avec plusieurs formations blanchâtres, dures, de consistance cartilagineuse.

L'intérêt de cet examen dépasse la simple vision de la tumeur. Il permet le prélèvement biopsique orienté, prélèvement effectué à la pince et portant sur des fragments de dimensions importantes en regard de celles des échantillons prélevés à l'aiguille. L'examen histologique en est plus sûr.

L'EXAMEN ENDOSCOPIQUE de la cavité péritonéale permet aussi, lorsque l'extension à cette séreuse est réalisée, la pratique du prélèvement biopsique, apportant ainsi un élément de confirmation important au diagnostic.

4°) L'approche chirurgicale de la tumeur est très satisfaisante sur le plan diagnostique. Cependant, une thoracotomie est d'indication délicate chez ces malades dont l'état général est souvent très altéré au moment de l'intervention. Deux de nos patients ont subi cet examen. L'importante diffusion des lésions, constatée lors de la thoracotomie, interdisait toute tentative de geste curateur. La biopsie pratiquée lors de ces deux interventions affirme le diagnostic pour les deux cas.

EN CONCLUSION, nous retiendrons l'apport important de la radiotomographie après pneumoséreuse et de l'examen endoscopique de la plèvre. La thoracotomie est également très précieuse pour le diagnostic, mais ne peut pas être pratiquée chez tous les malades.

.../

D) LIQUIDE PLEURAL

Cette étude porte sur de multiples prélèvements des épanchements pleuraux, souvent intarissables. Un seul cas n'a pas pu être exploré, ne comportant pas d'épanchement liquidien (obs. 6). Tous les patients, sauf deux, ont fait l'objet d'examens biochimiques approfondis et répétés du liquide. La recherche de l'acide hyaluronique a été effectuée au moins une fois chez 7 d'entre eux et chez un autre sur prélèvement biopsique chirurgical. Nous envisagerons successivement les caractères physiques, cytologiques et biochimiques.

1°) Caractères physiques

a) abondance

Tout en notant qu'il existe des formes de mésothéliome pleural évoluant sans épanchement, nous pouvons estimer que le liquide pleural est très généralement abondant avec une forte tendance à la reproduction. Cette caractéristique qui impose de fréquentes ponctions évacuatrices permet la répétition des examens cytologiques et biochimiques. Dans certains cas (obs. 3) la quantité de liquide retiré à chaque ponction va décroissant alors que le caractère visqueux s'affirme. Il est alors nécessaire d'utiliser une aiguille de fort calibre et l'injection intrapleurale de hyaluronidase a été préconisée par certains auteurs, pour fluidifier l'épanchement.

b) aspect initial et évolution

Parmi les dix épanchements, trois sont séro-fibrineux, quatre séro-hémorragiques, un purulent, un hémorragique presque pur, un autre est très visqueux. L'évolution voit fréquemment un épanchement initialement séro-fibrineux devenir séro-hémorragique.

L'épanchement purulent appartient au cas de mésothéliome développé à partir d'une pachypleurite avec pleurésie enkystée secondaire à un pneumothorax thérapeutique. Un caractère visqueux est très significatif de mésothéliome pleural. Ce sont de tels liquides qui permirent la découverte de l'acide hyaluronique par les premiers auteurs (MEYER, CHAFFÉE) (6) en 1940.

.../

L'indice de viscosité du liquide est directement lié à la concentration en acide hyaluronique. Le cas que nous rapportons n'a pas fait l'objet d'un dosage car le prélèvement était insuffisant.

Le tableau ci-dessous récapitule les différents aspects du liquide pleural dans notre série.

ASPECT	S F	S H	H	P	VISQUEUX
Nombre de cas	3	4	1	1	1

2°) Cytologie

a) la formule cytologique du liquide pleural est en règle panachée, souvent riche en cellules endothéliales. Le taux de ces dernières dépasse 35 % dans trois observations sur neuf pour lesquelles cet examen a été pratiqué. La présence de cellules histiocytaires n'a pas été signalée. BIEHL (12) et RINO ROSSI insistent sur la valeur de la découverte de telles cellules qui ne seraient retrouvées que lors de pleurésies dues à un mésothéliome pleural.

b) la recherche de cellules néoplasiques dans le liquide pleural est assez peu concluante dans notre série. Le tableau ci-dessous en récapitule les résultats.

CELLULES NEOPLASIQUES	CELLULES ANORMALES OU REACTIONNELLES	PAS DE CELLULES ANORMALES
4	2	4

Les prélèvements et les examens ont été répétés et le cas 7 a nécessité six examens cytologiques du liquide avant résultat positif. CASTELAIN (32) CHRETIEN et SORS (25, 4), analysant les caractères des cellules mésothéliales néoplasiques des épanchements de mésothéliomes pleuraux, affirment que le diagnostic peut être fortement suspecté lors de cet examen. L'examen nécessite alors une tech-

.../

nique de prélèvement particulière, une centrifugation et l'observation par un anatomopathologiste entraîné et spécialisé. Plus récemment, STOEBCNER et MIECH (34), par des travaux de microscopie électronique, se sont attachés à préciser les différences entre cellules mésothéliales néoplasiques et cellules mésothéliales normales ou hyperplasiques. Malheureusement, cette technique ne peut guère être mise en oeuvre systématiquement en milieu hospitalier.

L'examen cytologique habituel du liquide pleural comporte donc environ 50 % d'échecs et ne peut pas, lorsqu'il affirme la présence de cellules néoplasiques, préciser l'origine mésothéliale de ces cellules.

Nous noterons que les examens cytologiques pratiqués sur les crachats ou sur les produits d'aspiration bronchique restent constamment négatifs.

3°) Biochimie

1) la réaction de RIVALTA est positive dans tous les cas, presque toujours fortement.

2) le taux de protéines totales est en règle assez élevé variant de 27 à 68 g/l, dépassant 40 g dans 7 cas et 50 g dans 2 cas. Le taux moyen s'établit à 46 g/l.

3) la glycopleurie relève des taux très dispersés allant de 0,25 g/l à 1,52 g/l avec une moyenne de 0,9 g/l. Les taux les plus bas sont le fait d'épanchements surinfectés ou très abondants.

4) les lipides totaux ont des taux de 1,9 g à 5 g/l avec un taux moyen de 2,9 g/l.

5) le protéinogramme du liquide pleural montre d'ordinaire un taux d'alpha 2 globulines pleurales proche de la normale, variant entre 8 et 14 % en moyenne 10 %. Ce taux est inférieur aux alpha 2 sériques, une discordance franche pleuro-sanguine ne s'observant que dans trois cas. Dans ces derniers cas, le rapport alpha 2 pleural sur alpha 2 sérique est inférieur à 0,2. Cette constatation s'oppose aux résultats de WATKINS qui notait une baisse des alpha 2 pleurales avec augmentation dans le sérum.

Le taux des gamma-globulines pleurales varie de 17 à 27 %. Il est en moyenne de 20 % sans proportionnalité avec celui du sérum.

6) les examens enzymatiques portent sur :

a) l'amylopleurie qui est toujours dans les limites des normes.

.../

b) les phosphatases alcalines qui sont, sauf un cas, également comprises dans les normes.

c) les phosphatases acides du liquide qui ne sont élevées que dans un très vieil épanchement infecté, compliquant un pneumothorax thérapeutique ayant subi une transformation maligne mésothéliale.

d) la lacticodeshydrogénase totale qui est modérément augmentée, variant entre 1341 et 410 UI, en moyenne 311 UI. Ces résultats sont en accord avec les conclusions de WROBLENSKI (35) mais ne comportent que peu de valeur diagnostique.

7) le test de BURSTEIN ne donne aucun résultat significatif.

TABLEAU DES VARIATIONS BIOCHIMIQUES

	RIVALTA	PROTEINES TOTALES	GLUCOSE	LIPIDES TOTAUX	ALPHA 1G %	GAMMA G %	L DH UI
Minim.	++	27	0,25	1,9	8	17	134
Moyen.	+++	46	0,9	2,9	10	20	311
Maxim.	++++	68	1,52	5	14	27	410

E) L'ACIDE HYALURONIQUE

L'acide hyaluronique est un mucopolysaccharide acide non sulfaté existant en quantité abondante, à l'état normal, dans le liquide synovial et le corps vitré de l'oeil. Sa présence dans le liquide d'épanchement au cours d'un mésothéliome pleuro-péritonéal a été mise en évidence par MEYER et CHAFFEE(6) pour la première fois en 1940. Dès lors, s'est posée la question de la signification de la présence de cet acide dans les liquides pleuraux. De nombreuses publications ont été faites à ce sujet, témoignant de l'intérêt de la question.

.../

La recherche de l'acide hyaluronique qui peut se pratiquer sur les liquides d'épanchement et sur les fragments tissulaires a fait appel à des techniques de plus en plus sensibles et spécifiques (36).

1) La plus simple consiste à mesurer la viscosité du liquide qui est une fonction croissante du taux d'acide hyaluronique. L'action d'une hyaluronidase testiculaire ou bactérienne réduit l'indice de viscosité, mettant en évidence la présence de l'acide hyaluronique et éliminant les causes d'erreurs. Cette technique est limitée aux liquides renfermant des taux d'acide hyaluronique supérieurs à 400 mg/l. Il s'agit alors toujours de liquides franchement visqueux.

2) L'appréciation de taux compris entre 200 et 400 mg/l peut être faite par la méthode de HARRINGTON (37) ou du caillot mucineux, proposée par cet auteur en 1963.

L'adjonction ou volume de liquide étudié de 2,5 volumes d'eau distillée et d'acide acétique à 50 % à dilution finale de 0,2 % entraîne la formation d'un caillot mucineux bien compact. Cette technique peut être complétée également par l'action de la hyaluronidase qui, dépolymérisant l'acide hyaluronique, inhibe la formation du caillot. Cette technique, outre sa sensibilité médiocre, nécessite des échantillons de volume important.

3) Pour des taux de l'ordre de dizaine de milligrammes par 100 cc, il faut faire appel à des méthodes beaucoup plus fines. Nous ne retiendrons que celles pratiquées au Laboratoire de l'Unité de Recherche sur la biochimie des protéines de l'INSERM à LILLE qui a traité tous les prélèvements de ces observations. Le protocole habituel (36, 38, 39, 40) est résumé ci-après :

a) électrophorèse en agarose en tampon veronal HCL à PH 8,2 après traitement du liquide pleural par cystéine. L'analyse s'effectue sur deux lots avec et sans hyaluronidase testiculaire. Ainsi est décelée la présence d'acide hyaluronique.

b) isolement et dosage de l'acide hyaluronique après chromatographie sur colonne ECTEOLA CELLULOSE, isolement des éluats recueillis et réaction au carbamol et à l'orcinol.

Cette technique très sensible permet de différencier l'acide hyaluronique des autres mucopolysaccharides, acides tels que les chondroitines sulfates A et B et le dermatane sulfate. Une description plus détaillée de cette technique

.../

est donnée par les auteurs (HAVEZ et TACQUET) (36, 38, 39, 40).

4) La caractérisation de l'acide hyaluronique dans les tissus, initialement pratiquée par WAGNER, MUNDAY et HARRINGTON en 1962 (41), a été reprise et complétée par JAGUEUX, PIERRON et COSSET en 1972 (42). Les auteurs ont appliqué une méthode comportant une métachromasie par toluidine à différents pH sur des fragments tissulaires et sur des blocs d'inclusion obtenus à partir de liquides pleuraux. Une coloration par Bleu Alcian et une réaction au fer colloïdal donnent des résultats superposables. Enfin, les épreuves de digestion par hyaluronidase et neuraminidase assurent de la spécificité des réactions.

RESULTATS PERSONNELS

Huit des onze mésothéliomes faisant l'objet de notre étude ont subi la recherche ou le dosage de l'acide hyaluronique.

- Chez 7 patients, 8 dosages ont été pratiqués sur les liquides pleuraux ;
- Chez 1 malade, la recherche a été effectuée sur un broyat de biopsie pleurale chirurgicale.

Les résultats sont les suivants :

6 résultats positifs, 2 négatifs, l'un chez un patient soumis à un traitement antimitotique depuis 45 jours, l'autre vérifié à deux reprises chez un sujet atteint de fibro-endothéliome malin.

Les réponses positives comportent des taux variables d'acide hyaluronique. Taux élevés dans 2 cas, 275 et 350 mg % ; taux faibles de l'ordre de 20 mg dans un cas ; traces dans un autre cas. Dans le cas sans épanchement pleural (Obs. 6), c'est l'étude histochimique qui a permis de détecter une quantité importante d'acide hyaluronique. Il est à noter que pour les cinq mésothéliomes certains, confirmés par autopsies ou biopsies diverses ayant fait l'objet de cette recherche, les réponses ont été constamment positives. L'acide hyaluronique n'existait qu'à l'état de traces chez l'un d'entre eux, soumis à un traitement antimitotique depuis 45 jours.

Parallèlement, la recherche et le dosage de l'acide hyaluronique ont été pratiqués dans 12 épanchements pleuraux chroniques d'étiologies diverses, de diag-

.../

nostic difficile.

- 6 pleurésies néoplasiques secondaires,
- 2 pleurésies infectieuses,
- 2 hydrothorax droits, réactionnels à une cirrhose,
- 1 pleuro-péricardite lupique,
- 1 pleurésie réactionnelle, satellite d'un volumineux kyste bronchogénique.

Or, des traces d'acide hyaluronique ont été mises en évidence dans trois de ces épanchements. Il s'agissait :

- d'une pleurésie métastatique d'adénocarcinome ovarien chez une femme de 38 ans. Le diagnostic réel, orienté par la troisième biopsie pleurale à l'aiguille, fut confirmé par l'intervention chirurgicale qui découvrit un épithéliome papillaire bilatéral.

- d'une pleurésie satellite d'un cancer bronchiolaire périphérique sous pleural de type anaplasique à grandes cellules chez un homme de 56 ans. La recherche de l'acide hyaluronique y fut positive à deux reprises malgré la chimiothérapie locale par CARYOLYSINE et générale triple instituée plus de trois mois auparavant.

- d'une pleurésie satellite d'un kyste bronchogénique géant de la base droite reconnu seulement à l'intervention, chez un homme de 63 ans, opéré avec le diagnostic de mésothéliome fibreux probable. Trois recherches d'acide hyaluronique avaient été positives, authentifiant la présence certaine de cette muco-substance à des taux sans doute très faibles . Traces les deux premières fois, 5 mg la troisième fois. A vrai dire, malgré ces résultats positifs, des réserves furent mises par l'Unité de Recherche sur la biochimie des protéines sur la valeur de nos dosages rendus difficiles par le caractère hémorragique de l'épanchement. Ce patient a, par la suite, subi une intervention chirurgicale pour cancer de l'oesophage.

.../

L'ensemble des résultats des recherches d'acide hyaluronique est consigné dans le tableau ci-dessous, concernant les 7 mésothéliomes explorés et les 12 pleurésies d'autre origine.

19 EPANCHEMENTS OU TISSUS			
7 MESOTHELIOMES		12 ETIOLOGIES DIVERSES	
5 CERTAINES	2 PROBABLES	6 METASTATIQUES	6 DIVERSES
5 +	0 +	2 +	1 +
0 -	2 -	2 -	5 -

ACIDE HYALURONIQUE

OBS.	1	2	5	7	8	9	10
TAUX mg/l	traces (5mg/l)	22	2 nuls	200 275	+	nul	350
MARQUES	traitement antimitoti- que				sur tissus	traitement antimitoti- que	
NATURE HISTOLOGIQUE	adénoïdes + endoépithel.	endoépithel.	fibro- endothél.	endoépithel.	fibreux	fibreux pseudo- glandul.	?

Nous pensons utile de comparer ces résultats avec ceux des différents travaux publiés. La comparaison n'est pas toujours aisée car elle porte sur des résultats obtenus par des techniques parfois très différentes. Nous citerons en exemple les séries étudiées par RASMUSSEN et FABER (43) et les travaux publiés du Laboratoire de l'INSERM de LILLE (36).

1) La série de RASMUSSEN et FABER porte sur 247 liquides pleuraux et la méthode utilisée est basée sur la turbidimétrie de différentes solutions avant et après action de hyaluronidase stryococcique. Les résultats font apparaître 17 positifs pour 19 mésothéliomes, ces taux s'étalent de 10 mg à plus de 100 mg pour 100 cc. Mais cette étude fait apparaître de très nombreux faux positifs pour des taux égaux ou inférieurs à 80 mg/100 cc.

Il s'agit essentiellement de carcinomes bronchiques, de tuberculoses, de collagénoses et de pneumonies infectieuses. Cependant, aucun des liquides de transudat cardiaque ou de pleurésie par métastase pleurale n'a un taux supérieur à 20 mg/100 cc.

Cette série ne permet donc de retenir que les taux supérieurs à 100 mg/100 cc comme pathognomoniques de mésothéliome pleural.

2) Les travaux du Laboratoire de l'INSERM de LILLE portent sur 68 liquides. Les résultats publiés en 1967 rapportent la présence de mucopolysaccharides acides sulfates, sans acide hyaluronique dans 6 cas sur 68 qui ne sont pas des mésothéliomes. La présence d'acide hyaluronique est retrouvée dans 7 des 8 mésothéliomes inclus dans la série. Le huitième mésothéliome étant une forme fibreuse pure, sans éléments épithéliaux.

Cette étude qui ne comporte aucun résultat faux positif permet peut-être d'expliquer la possibilité de ces résultats par la présence de mucosubstances difficilement dissociables de l'acide hyaluronique par des techniques non suffisamment spécifiques.

.../

COMMENTAIRES

Cette brève revue de mésothéliomes pleuraux malins ne permet pas de dégager un profil biochimique bien différencié du liquide d'épanchement (lorsqu'il existe) au cours de cette affection. La teneur du liquide en protides, glucides ou lipides est très dispersée ainsi que les taux des fractions globuliniques au protéinogramme. Les examens enzymatiques pratiqués (TGO - TGP, phosphatases alcalines, phosphatases acides, LDH totale, amylase) ne font apparaître aucune particularité. La présente étude rejoint à cet égard les conclusions formulées par VIALLAT (44) à propos de 13 liquides d'épanchements de mésothéliomes pleuraux. La similitude des taux moyens affichés dans la thèse et dans notre travail est à souligner. De même HUGUENIN - DUMITTAN (45) avaient rapporté le caractère peu expressif du protéinogramme du liquide pleural.

La présence quasi constante d'acide hyaluronique dans le liquide d'épanchement, ou sur un fragment de biopsie pleurale, au cours des mésothéliomes malins est un fait à souligner, en vérité notoirement connu. Pratiquée pour nos patients à LILLE, selon la technique exposée par HAVEZ, TACQUET, BIZERTE, cette caractérisation électrophorétique de l'acide hyaluronique et son dosage après chromatographie sur colonne ECTEOLA CELLULOSE confirment la très grande sensibilité de la méthode.

Comme l'ont établie les auteurs lillois (36), la teneur en acide hyaluronique semble en rapport avec le degré de différenciation épithéliale de la tumeur. De fait, les taux les plus élevés appartiennent à deux cas de cette espèce. La chimiothérapie antimitotique réduit fortement cette teneur, comme y insistent HAVEZ et TACQUET, et comme en témoigne un de nos cas autopsié chez qui l'acide hyaluronique n'existait dans le liquide qu'à l'état de traces. Peut-être explique-t-elle son absence dans deux cas où la recherche fut négative.

La question des résultats faussement positifs semble plus délicate. Ils sont au nombre de trois pour les douze prélèvements concernant des étiologies variées, non mésothéliales. Ils ne rapportent que des taux très faibles. Ces résultats, ainsi

.../

que ceux rapportés par RASSMUSSEN et FABER mettent en cause la spécificité étiologique de la présence d'acide hyaluronique dans les épanchements pleuraux. De faux positifs avaient été rapportés également par PARIENTE (46) en ce qui concerne un cancer bronchique anaplasique et par ROPES (47) au sujet d'une pleurésie rhumatoïde. Si, dans ces derniers cas, l'insuffisance de la technique peut être invoquée comme source d'erreur, cette explication ne peut être retenue pour la technique utilisée pour nos dosages. Cette méthode semble en effet donner toute garantie quant à la distinction entre les différents mucopolysaccharides acides qui peuvent fausser les résultats.

Le perfectionnement des méthodes de caractérisation et de dosage de l'acide hyaluronique, notamment la technique mise au point et employée par les auteurs lillois, permet de détecter des taux très faibles, de l'ordre de 5 mg/litre.

Cependant, l'existence indiscutable de traces ou de faibles taux d'acide hyaluronique dans des épanchements pleuraux d'origines diverses doit susciter quelques réserves.

Il apparaît nécessaire d'établir un taux minimum exigible de cette substance pour affirmer avec certitude le diagnostic toujours délicat de mésothéliome pleural malin. Cette notion fait apparaître que le diagnostic des formes fibreuses pures peu sécrétantes, si difficile à établir histologiquement, n'est pas facilité par cette méthode.

En l'état actuel des choses, nous devons conclure que parmi les méthodes biochimiques, seuls le dosage et la caractérisation de l'acide hyaluronique présentent un intérêt. La découverte d'un fort taux de cette substance permet d'affirmer le diagnostic, mais la constatation de traces ou de faibles quantités n'est pas très significative.

III - EVOLUTION ET TRAITEMENT -

EVOLUTION

La durée moyenne d'évolution relevée par les auteurs est de 6 à 18 mois à compter du premier symptôme. Certains cas ont été signalés pour avoir des durées d'évolution notablement prolongées, dépassant trois ans et atteignant parfois sept ans. La durée moyenne, dans la série de nos onze observations, est de 10 mois avec les valeurs extrêmes de un mois et trois ans. Au cours de cette période, l'état général décline assez rapidement, phénomène qui contraste avec la relative bonne tolérance décrite par les auteurs. La dyspnée et les douleurs thoraciques vont croissantes, imposant la nécessité de ponctions répétées et d'un traitement antalgique majeur. L'insomnie, en rapport avec ces symptômes, est fréquemment notée.

Sur le plan anatomique, l'évolution locale du processus néoplasique retentit sur le parenchyme pulmonaire qu'il refoule plus qu'il ne le pénètre. Le médiastin est volontiers envahi. L'exploration fonctionnelle respiratoire réalisée chez certains de nos patients quantifie alors un syndrome mixte d'insuffisance respiratoire, à prédominance restrictive. De multiples ponctions pleurales évacuatrices sont nécessaires au confort du malade car la reproduction rapide et l'importance des épanchements pleuraux entraînent une dyspnée intense. La localisation particulière du mésothéliome pleural, engainant le poumon jusqu'à donner un aspect "d'hémithorax gelé", associée au volume de l'épanchement, explique l'intensité des manifestations dyspnéiques.

Il est à noter que l'aspect de l'épanchement peut varier au cours de l'évolution ; une pleurésie séro-fibrineuse devient volontiers séro-hémorragique franche. Un talcage de plèvre, visant à tarir l'épanchement et à diminuer les phénomènes aligiques a été réalisé chez un de nos patients.

La propagation tumorale de continuité intéresse fréquemment la paroi thoracique et le médiastin. Un syndrome de PANCOAST TOBIAS ou TOBIAS ESCUDERO peut alors être réalisé, selon la localisation apicale ou basale du processus. L'atteinte du médiastin supérieur se manifeste très fréquemment.

Un oedème en pélerine a été constaté chez deux de nos malades, conséquence de phénomènes compressifs de la veine cave supérieure. Une dysphagie ou un oedème de

.../

de la partie inférieure du corps traduisent l'atteinte de l'oesophage ou de la veine cave inférieure (1 cas).

L'extension de la tumeur selon les trajets des ponctions thoraciques est un signe qui nous semble très en faveur du diagnostic de mésothéliome. Nous l'avons rencontré chez quatre de nos malades. Cette éventualité a été signalée dans les travaux de CASTELAIN G, CASTELAIN C et PRETET (27). La biopsie de la tumeur est alors particulièrement aisée, révélant un aspect histologique typique de mésothéliome. L'extension systémique de la tumeur est bien connue. C'est un élément diagnostique important : l'ensemble des cavités dérivées du coelome peut être atteint. Le mécanisme de cette extension est sujet de controverse. Pour certains, le processus est d'emblée diffus. Pour d'autres, qui notent l'importance des hiatus existant entre ces cavités pleurales et péritonéales, l'ensemencement se ferait par chute des cellules dans la cavité virtuelle et passage à la cavité indemne.

La plèvre contro-latérale est atteinte dans une de nos observations et se traduit par la bilatéralisation de l'épanchement et l'accroissement des troubles dyspnéiques. Cette atteinte peut se traduire, radiologiquement (10) par un aspect grossièrement réticulo-nodulé du champ pulmonaire opposé au côté primitivement atteint. Cet aspect ne doit pas être confondu avec celui obtenu par un lâcher de ballons métastatique. Le péricarde se révèle précocement atteint et les signes électriques de péricardite, associant sous voltage et troubles diffus de la repolarisation, sont fréquemment notés. La nécropsie a permis de retrouver une atteinte anatomique dans une observation.

L'atteinte de la cavité péritonéale voit l'apparition de troubles du transit et la palpation retrouve une impression de "cartonnage" du péritoine et parfois de la paroi abdominale (obs. 6). La laparoscopie permet alors de retrouver le même aspect lésionnel que celui rencontré au niveau de la plèvre.

Le caractère métastafiant des mésothéliomes malins est connu depuis longtemps et a été signalé par CORNIL dès 1938 (29). Sa réalité a cependant un temps été contestée, certains auteurs excluant le diagnostic en présence d'une métastase. De nombreux travaux portant essentiellement sur des nécropsies systématiques devaient révéler un fort pourcentage de métastases, souvent multiples.

.../

C'est ainsi que la série de MISGELD en 1967 (30) comporte 20 formes métastatiques pour 28 cas de mésothéliomes diffus. SEMB (9) en 1963 avait rencontré six fois des métastases lors de 10 autopsies de mésothéliomes et SCHLIENGER et Coll.(31) en 1969, 21 jours métastatiques sur 25 autopsies. La fréquence de métastases est donc supérieure à 70 %.

Notre série de onze observations ne comporte que 2 nécropsies ne signalant pas de métastases. Par contre, l'observation 5 signale une métastase au niveau du cuir chevelu et une image radiologique en lâcher de ballon au niveau du poumon contro-latéral au processus primitif. Un envahissement ganglionnaire sus-claviculaire est noté une fois.

Le mésothéliome malin paraît une tumeur métastasiante. Cependant, la rapidité de l'évolution ne permet pas souvent le diagnostic clinique de ces métastases qui ne sont alors retrouvées qu'à l'autopsie.

EN CONCLUSION

L'évolution des mésothéliomes pleuraux malins apporte des éléments permettant de suspecter fortement le diagnostic. L'extension pluri-coelomique, l'envahissement des trajets de ponctions et la rapidité de l'aggravation viennent tardivement étayer le diagnostic étiologique.

T R A I T E M E N T

Le traitement de mésothéliomes pleuraux fait appel à des moyens médicaux physiques ou chirurgicaux.

Une polychimiothérapie antimitotique générale et locale, associée à une couverture antibiotique, a été instituée chez huit de nos patients, un d'entre eux recevant de surcroît une radiothérapie conventionnelle, un autre une radiothérapie à dose antalgique. Un seul patient a reçu isolément une physiothérapie par électrons et photons X.

Une thoracotomie a été pratiquée chez deux de nos patients mais elle devait rester exploratrice devant l'extension du processus tumoral. Un talcage de plèvre a été réalisé une fois.

Les résultats de ces traitements, tant médicaux, physiques que chirurgicaux, sont décevants. La durée d'évolution ne semble pas en être affectée. Les travaux de SCHLIENGER (31) concernant 39 cas rapportent les résultats thérapeutiques obtenus. La durée d'évolution des cas traités est environ le double de celle des cas non traités.

Cependant, le traitement n'étant appliqué que lorsque l'état du malade le permet, donc dans les formes les moins évoluées, il faut retenir que les formes prolongées de mésothéliome malin sont vraisemblablement dues à des formes d'évolution lente.

-:-:-:-

C O N C L U S I O N

Cette brève revue de 11 observations de mésothéliome pleural malin concerne 3 femmes et 8 hommes dont l'âge moyen est relativement élevé par rapport à celui rapporté par les nombreux travaux déjà publiés.

Sur la plan étiologique, nous n'avons pas pu mettre en évidence la responsabilité de l'asbestose, sauf peut-être dans un cas (obs. 1). Par contre, d'importantes séquelles pleurales, secondaires à une collapsothérapie pour tuberculose pulmonaire, sont retenues à l'origine d'un cas (obs. 4). Chez un autre patient (obs. 8) un pneumothorax spontané localisé a précédé l'apparition d'un mésothéliome pleural malin de type fibreux.

Les difficultés du diagnostic des mésothéliomes pleuraux malins, unanimement reconnues, sont illustrées dans cette étude. Le diagnostic est posé de façon certaine pour 8 de nos 11 observations et de façon favorable pour les 3 autres. Il est toujours basé sur la constatation d'un faisceau d'arguments diagnostiques.

L'aspect clinique permet de suspecter le diagnostic, le plus souvent il est vrai de façon tardive. Le caractère douloureux, la dyspnée importante et surtout l'apparition de nodules de perméation le long des trajets de ponctions nécessitées par le caractère intarissable de l'épanchement sont autant d'éléments évoquant le diagnostic mais sans aucune spécificité.

L'aspect radiologique, découvert par tomographie après pneumoséreuse, peut être lui aussi évocateur mais n'est jamais spécifique car il peut être réalisé par une néoplasie secondaire de la plèvre.

Les examens histologiques sont d'une valeur indéniable mais trop souvent limités par l'exiguïté des prélèvements réalisés in-vivo. Les techniques endosco-

.../

piques et chirurgicales de prélèvement permettent un diagnostic plus sûr.

L'étude détaillée des caractères biochimiques des liquides d'épanchement ne permet pas de dégager un profil bien particulier au mésothéliome pleural malin. Ces liquides sont toujours RIVALTA positif comportant un fort taux de protéines. Le protéinogramme pleural que nous comparons au protéinogramme sérique ne comporte pas de modification spécifique au mésothéliome. Le dosage des enzymes pleuraux et sériques ne permet pas de relever d'anomalies particulières à cette étiologie.

La caractérisation et le dosage de l'acide hyaluronique par les méthodes modernes des auteurs lillois ont été réalisés pour 8 de nos malades, et parallèlement pour 12 malades non porteurs de mésothéliome pleural malin.

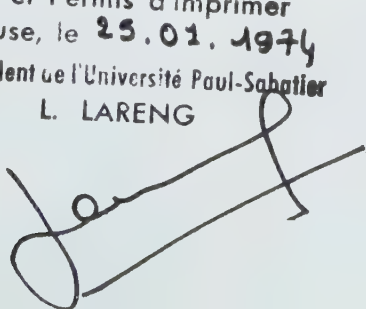
La découverte de 6 résultats positifs chez trois malades non porteurs de mésothéliome pleural, il est vrai à des taux très faibles (traces), permet d'émettre quelques réserves à l'égard de ce test diagnostique. En effet, la découverte d'acide hyaluronique à l'état de trace ou à des taux faibles ne permet pas d'affirmer le diagnostic de mésothéliome pleural malin. Ce test n'est donc pas valable dans les formes peu sécrétantes, essentiellement fibreuses pures où le diagnostic histologique est mal aisé sinon impossible.

Les techniques histochimiques présentent un intérêt certain dans le diagnostic des formes sèches et dans les formes fibreuses pures.

Le dosage de l'acide hyaluronique connaît donc des limites que seule la centralisation de données obtenues selon une technique standardisée permettra de définir, notamment la fixation d'un taux minimum exigible.

Le diagnostic de certitude nécessite encore, en toute rigueur, la vérification anatomique post-mortem complète et détaillée. Celle-ci retrouve d'une part les caractères anatomiques macroscopiques et microscopiques et l'extension des lésions ; d'autre part l'absence de néoplasie primitive extra-pleurale, condition qui reste essentielle au diagnostic étiologique rigoureux.

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse, le 25.01. 1974
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG



B I B L I O G R A P H I E

- 1 - WILLIS R.A. - A metastatic deposit of Bronchial Carcinoma in a hydrocele misdiagnosed "endothelioma".
J. Path., 1938, 47, 35-42.
- 2 - KLEMPERER P. et RABIN. - Les néoplasmes primitifs de la plèvre.
Arch. of Path. Mars 1931, 11, 385.
- 3 - STOUT A.P. et MURRAY M.R. - Localized pleural Mesothelioma. Investigation of its characteristics and histogenesis by the method of tissue culture.
Arch. Path. Chicago, 1942, 34, 956-964.
- 4 - EVEN R. et SORS Ch. - Les mésothéliomes. Essai de classification anatomo-clinique des tumeurs pleurales primitives.
Presse Med., 1959, 67, 2058-2061.
- 5 - SORS Ch. - Les tumeurs malignes de la plèvre. Etude anatomo-clinique.
Poumon Coeur, 1968, 24, N° 5, 493-503.
- 6 - MEYER K. and CHAFFEE E. - Hyaluronic acide in the Pleural fluid associated with a malignant tumor, involvery the pleura and peritoneum.
J. Biol. Chem., 1940, 133, 83-91.
- 7 - HOCHBERG L.A. - Endotheliome (Mesothelioma) of the Pleura ; review with report of 7 cases 4 of which nere extirped surgically.
Amer. Rev. Feb., 1951, 63, 150-175.
- 8 - GALY M.P. - Le diagnostic des tumeurs pleurales primitives ou soi-disant telles.
J. Med. Bordeaux, Octobre 1961, 138, N° 10, 1261-1275.
- 9 - SEMB G. - Diffuse malignant pleural Mesothelioma. A clinico pathological study of 10 fatal cases.
Acta Chir. Scand., 1963, 78-91.
- 10 - SELIKOFF I.J., CHURG J., HAMMOND E.C. - Asbestos exposure and neoplasia.
New. Engl. J. Med., 1975, 272, 560-565.
- 11 - PARIENTE R. - Le diagnostic des pleurésies tumorales. Etude critique des principales méthodes d'investigation actuellement utilisées.
Thèse Paris 1962.
- 12 - BIEHL.F. - Contribution à l'étude des tumeurs primitives de la plèvre.
Thèse Nancy 1957.

- 13 - GERNEZ-RIEUX Ch. et Coll. - Les mésothéliomes pleuraux diffus. Expérience clinique de 12 années.
Lille Médical, 1967, 12, 4, 453-459.
- 14 - PLANTEYDT H.T. - Mésothéliomes et corps asbestosiques dans l'expectoration des travailleurs d'un chantier naval.
Poumon Coeur, 1968, 24, 545-548.
- 15 - GODWIN M.C. - Diffuse mesotheliomas with commenton their relation to localized fibrous mesotheliomas Cancer (Philad.)
1957, 10, 298-319.
- 16 - WEISSA. - Pleurativebs bee lungenasbestose, in vivo morphologisch gesichert.
Mediginische, 1953, 93.
- 17 - L'INCH K.M. and SMITH W.A. - Pulmonary asbestosis III. Carcinoma of the lung in asbestos Silicosis.
Amer. J. Cancer, 1935, 24, 56.
- 18 - WAGNER J.C., SLEGGS G.A. and MARCHAND P. - Diffuse pleural Mesothelioma and asbestos exposure in North Western Cape Province.
Brit. J. Inclust Med., 1960, 17, 260.
- 19 - KUNIG J. - Arch Gewevbepath.
Gewerbehyg, 1960, 18, 159-204.
- 20 - GLOYNE S.R. and LEEDS M.D. - The asbestos body.
Lancet 1932, 1, 1351.
- 21 - BASSET F. - Caps asbestosiques dans la plèvre de malades décédés de mésothéliomes pleuraux diffus.
Poumon Coeur, 1968, 24, 537.
- 22 - HOURIHANE D.A. - The Pathology of Mesothelioma and an analysis of their association with asbestos exposure.
Thorax, 1964, 19, 268-278.
- 23 - WAGNER J.-C. - Expérimental production of Mesothelioma a tumour of the pleura by implantation of dusts in Laboratory animales.
Natures 1962, 196, 180-181.
- 24 - TURIAF J. - Mesotheliome pleural et asbestose.
Med. Int., Vol. 6, N° 3, Mars 1971, 153-164.
- 25 - CHRETIEN J., DELOBEL J., BROUET G. - Données étiologiques concernant 15 observations de mésothéliomes malins de la plèvre.
Poumon Coeur, 1968, 24, N° 5, 549-557.

.../

- 26 - RIVA V. - Post-traumatic pleural mesothelioma.
Minerva Med. 1961, 81, 24-53.
- 27 - CASTELAIN G., CASTELAIN C., PRETET S. - La ponction transpariétale en pneumologie.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1968, 22, 309.
- 28 - MIECH G., STOEBCNER P., WITZ J.F., RAZAF INDRAZAKA. - Les risques de la ponction-biopsie transpariétale d'inoculation néoplasique (à propos de 2 cas).
Presse Med., 1967, 54, 2803.
- 29 - CORNIL L., AUDIVERT V., MONTEL V., MOSINGER M. - Considérations anatomiques sur le cancer de la plèvre.
Bull. Ass. Franç. Cancer, 1938, 29, 51-89.
- 30 - MISGELD V. - Das Mesotheliom.
Med. Wschr., 1967, 21, 256-265.
- 31 - SCHLIENGER M., ESCHWEGE F., BLACHE R. et DEPIERRE R. - Mesotheliomes pleuraux maligns. Etude de 39 cas dont 25 autopsies.
Bull. Cancer, 1969, 56, N° 3, 265-308.
- 32 - CASTELAIN G., CASTELAIN C., PRETET S. et KREIS B. - Cytodiagnostic des mésothéliomes pleuraux.
Presse Med., 1969, 77, N° 6, 197-199.
- 33 - STOEBCNER P., MIECH G., SENDEL A. - Notions d'ultra-structure pleurale.
I. L'hyperplasie mésothéliale.
Presse Med., 1970, 78, 1170-1184.
II. Les mésothéliomes.
Presse Med., 1970, 78, 1403-1408.
- 34 - MIECH G., STOEBCNER P., WITZ J.F., MORAND G., ROEGEL E. et CUDET P. - Etude anatomoclinique de 10 mésothéliomes pleuraux diffus (apport de la microscopie électronique).
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1970, 24, 105-118.
- 35 - WROBLENSKI F. et W. - The Clinical significance of Lactic deshydrogenase activity of serous effusion.
Ann. Inter. Med., 1958, 48-813.
- 36 - HAVEZ A., TACQUET G. et Coll. - Le diagnostic biochimique du mésothéliome pleural.
Lille Med., 1967, 12, 4, 450-464.
- 37 - HARRINGTON J.S., WAGNER J.C., SMITH M. - The detection of hyaluronic acid and pleural fluides of cases with diffuses pleural mesotheliomas.
Brit. J. Exp. Path., 1963, 44, 81-83.

- 38 - BOERSMA A. - L'acide hyaluronique dans le diagnostic des mésothéliomes pleuraux.
Thèse Lille 1970.
- 39 - HAVEZ R., DEGAND P., BOERSMA A. et RICHET C. - Caractérisation et dosage de l'acide hyaluronique dans le liquide pleural de mésothéliome.
Clin. Chim. Acta, 1971, 33, 443-454.
- 40 - DEGAND P., BOERSMA A., MUH J.P., TACQUET A., HAVEZ R. - Apport de la recherche et du dosage de l'acide hyaluronique dans le diagnostic des mésothéliomes pleuraux.
Rev. Tuberc. et Pneumol., 1972, 36, 119-126.
- 41 - WAGNER J.C., MUNDAY D.E. and HARINGTON J.S. - Histochemical demonstration of hyaluronic acid in pleural mesotheliomas.
J. Path. Bact., 1962, 84, 73-78.
- 42 - JAGUEUX M., PIERON R. et COSSET J.M. - Données actuelles sur les mésothéliomes malins. Caractérisation histochimique de l'acide hyaluronique.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1972, 26, 5.
- 43 - KNUD N. RASMUSSEN VIGGO - FABER. - Hyaluronic acid in 247 pleural fluids.
Scand. H. Resp. Dis., 1967, 48, 366-371.
- 44 - VIALLAT J.R. - Apport de la biochimie dans le diagnostic des pleurésies. Etude sur ordinateur de 655 cas.
Thèse Marseille 1972.
- 45 - HUGUENIN - DUMITTAN S.A. - Les mésothéliomes pleuraux.
Schweiz Med. Woch, 1968, 7, 98, 215-227.
- 46 - PARIENTE R. - Le diagnostic des pleurésies tumorales. Etude critique des principales méthodes d'investigation actuellement utilisées.
Thèse Paris 1962.
- 47 - ROPES M.W., ROBERTSON W.B., ROSSMEIL E.C., PEABORDY R.B., BAUER N. - Synovial Fluid mucin.
Acta Med. Scand., 1947, 196, 700-744.
- 48 - SERGENT E., KOURILSKY R. - Contribution à l'étude d'un endothéliome pleural. Image radiologique et pleuroscopique.
Presse Med., 1939, 47, N° 14, 257-259.
- 49 - CHOFFEL C.P., CHRETIEN J. - Etude critique de 250 ponctions biopsies de la plèvre pariétale à l'aiguille d'Abrams.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1962, 5, 271.

.../

- 50 - SOLOMOW A. - Aspects radiologiques des mésothéliomes diffus.
Environ. Res., 1970, 3, 330.
- 51 - MIECH G., REYS Ph., WAGNER J.P. et WITZ J.P. - Aspects radiologiques des tumeurs
pleurales primitives.
J. Racliol. Electrol. Juin-Juillet 1962.
- 52 - BLANCHETTE G., MEUNIER N. et PROVOST G. - Ensemencement métastatique sur biopsie
pleurale.
Un. Med. Canada, 1973, 102, 330.

-:-:-

